Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H.-E. Hoffmeister
und der Universitätsklinik
für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde Tübingen
Abteilung Klinik und Poliklinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. N. Schwenzer

DAS VERHALTEN EINIGER STOFFWECHSEL-PARAMETER UNTER MIDAZOLAM-KETAMIN KOMBINATIONSNARKOSE BEI KIEFER- UND GESICHTS-CHIRURGISCHEN EINGRIFFEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Reiner Dorl
aus Bremen

1987

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543904_0115

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H.-E. Hoffmeister
und der Universitätsklinik
für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde Tübingen
Abteilung Klinik und Poliklinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. N. Schwenzer

DAS VERHALTEN EINIGER STOFFWECHSEL-PARAMETER UNTER MIDAZOLAM-KETAMIN KOMBINATIONSNARKOSE BEI KIEFER- UND GESICHTS-CHIRURGISCHEN EINGRIFFEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Reiner Dorl
aus Bremen

1987

Dekan:	Professor Dr. D. Niethammer
1. Berichterstatter:	Professor Dr. W. Heller
2. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. H.-J. Ruoff

Spengler-Druck
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (07472) 22145

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung und Zielsetzung	1
2.	Entwicklung und Bedeutung der Benzodiazepine	2
3.	Beschreibung der zur Anästhesie verwendeten Substanzen	5
3.1.	Midazolam, ein neues Benzodiazepin-Derivat, Entwicklungsnummer "RO 21-3981" von Hoffmann-La Roche & Co. AG	5
3.2.	Ketamin	8
3.3.	Die Kombination von Midazolam und Ketamin	9
4.	Verzeichnis über nachfolgend benutzte Abkürzungen	1o
4.o.	Beschreibung der einzelnen Stoffwechselparameter und deren Bedeutung	11
4.1.	Adenosin-5-Monophosphat	11
4.2.	Ornithin-Carbamyl-Transferase	11
4.3.	Phosphohexose-Isomerase	12
4.4.	Citrat	13
4.5.	Fumarat	14
4.6.	Malat-Dehydrogenase	15
5.	Patientenauswahl, Material und Methodik	16

		Seite
5.1.	Patientenauswahl	16
5.2.	Narkoseverfahren	16
5.3.	Postoperative Befragung	18
5.4.	Blutabnahmeverfahren	19
5.5.	Bestimmungsmethoden und Prinzip ihrer Ausführung	2o
5.5.1.	Methode der Adenosin-5-Monophosphat-Konzentration	2o
5.5.2.	Methode der Ornithin-Carbamyl-Transferase - Aktivitätsbestimmung	22
5.5.3.	Methode der Aktivitätsbestimmung von Phosphohexose-Isomerase	25
5.5.4.	Methode der Konzentrationsbestimmung von Citrat	26
5.5.5.	Methode der Malat-Dehydrogenase Aktivitätsbestimmung	28
5.5.6.	Methode der Fumaratkonzentrations-bestimmung	29
6.	Ergebnisse	32
6.1.	Statistische Auswertung	32

		Seite
6.2.	Stoffwechselparameter	33
6.2.1.	AMP	33
	Tabelle 1	34
	Abb. 1	35
6.2.2.	OCT	36
	Tabelle 2	36
	Abb. 2	37
6.2.3.	PHI	38
	Tabelle 3	38
	Abb. 3	39
6.2.4.	Citrat	40
	Tabelle 4	40
	Abb. 4	41
6.2.5.	MDH	42
	Tabelle 5	42
	Abb. 5	43
6.2.6.	Fumarat	44
	Tabelle 6	
6.3.	Klinischer Teil	45
6.3.1.	Beurteilung der Prämedikation, Narkose und der postnarkotischen Nebenwirkungen	45
6.3.2.	Tabelle 7: Zusammenfassung der beobachteten Nebenwirkungen	47
6.3.3.	Einzelfallbeschreibungen	48

		Seite
7.	Diskussion	51
7.1.	Ademosin-5-Monophosphat	53
7.2.	Ornithin-Carbamyl-Transferase	53
7.3.	Phosphohexoseisomerase	54
7.4.	Citrat	54
7.5.	Fumarat	54
7.6.	Malatdehydrogenase	55
8.	Zusammenfassung	56
9.	Literaturverzeichnis	57
	Anhang	

1. Einleitung und Zielsetzung

Die Kriterien eines idealen i.v. verwendeten Präparates zur Induktion und Aufrechterhaltung einer Narkose lassen sich wie folgt zusammenfassen (2o):

- rasch eintretender Verlust des Bewußtseins
- gute Steuerbarkeit - Möglichkeit, je nach Operationsdauer die Narkose zu verlängern, d.h. kurze Halbwertzeit
- neben hypnotischer und analgetische Wirkung
- keine Herz-Kreislauf-Belastung
- keine Atemdepression
- keine Histaminfreisetzung
- gute Venenverträglichkeit, möglichst wasserlöslich
- Kompatibilität mit anderen intravenös verabreichten Wirkstoffen
- hohe Patienten-Akzeptans
- keine Gewebsirritationen

Obwohl es noch kein Präparat zur Einleitung der Narkose gibt, das alle diese Bedingungen erfüllt, dürfte das 1977 zur klinischen Erprobung freigegebene Benzodiazepin Midazolam diesem Ideal näherkommen. Die bisher in weitem Rahmen klinisch verwendeten Benzodiazepine sind als lang wirkende Pharmaka zu betrachten. Diese lange Wirkungsdauer wird von vielen Klinikern für bestimmte Indikationen bemängelt. Midazolam unterscheidet sich von den herkömmlichen Benzodiazepinen vor allem durch seine Wirkung (21). Midazolam, ein Hypnotikum, kann mit einem potenten Analgetikum, z.B. Ketamin oder Fentanyl, kombiniert werden (21). Vontin und Heller (43) sind aus langjährigen Untersuchungen zu dem Schluß gekommen, daß Veränderungen von Atmung, Kreislauf und Stoffwechsel eine Einheit bilden, so daß Stoffwechselergebnisse ein Stein in der Facette zur Beurteilung einer Anästhesieform sind. Aus diesem Grund überprüften wir die

Parameter des Citratcyclus, ferner ein Enzym der Glucosesynthese (Phosphohexoisomerase) und ein Enzym aus dem Harnstoffcyclus (Ornithin-carbamyl-transferase). Zusätzlich wurde die Konzentration von Adenosin-5-monophosphat, einem wichtigen Energielieferanten biologischer Systeme gemessen. Die erhobenen klinischen Befunde wurden mit anderen Untersuchungsergebnissen verglichen, um so einen weiteren Beitrag zur Vervollständigung des Bildes über ataranalgetische Kombinationen einzubringen. Außerdem wurde die Qualität der Narkose von den Patienten und von uns beurteilt.

2. Entwicklung und Bedeutung der Benzodiazepine

Die Hauptrepräsentanten der Ataraktika, sogenannte "minor tranquilizer", sind die Benzodiazepine. Der "Erfinder" der Benzodiazepine, L. H. Sternbach, wurde 1902 als Sohn eines polnischen Apothekers in Krakau geboren (74). Wie auch bei J. v. Liebig drückte sich die chemische Begabung bereits mit 12 Jahren darin aus, daß er das väterliche Unternehmen teilweise in die Luft sprengte (74). Sternbach studierte Pharmazie, verspürte jedoch wenig Lust dazu, die väterliche Apotheke zu übernehmen und begann ein zusätzliches Chemiestudium (74). Etwa 1931 entdeckte er seine Vorliebe für komplizierte organische Strukturen und war glücklich, wenn es ihm gelang, diese zum Kristallisieren zu bringen (74). Sternbach befaßte sich damals vor allem mit den sogenannten Benzheptoxdiazinen, einer seit 1891 bekannten Stoffklasse (74). Sie sollten Ausgangssubstanzen für polnische Textilfarbstoffe sein. Zwar kristallisierten sie prächtig, brauchbare Farben sind jedoch bis heute daraus nicht geworden (74). Sternbach erhielt 1940 einen Vertrag bei Hoffmann-La Roche, und wurde in die amerikanische Filiale des damals mittelgroßen Unternehmens versetzt (74). In den hektischen Zeiten des Wirtschaftsaufschwunge wurde der Wunsch nach einem "schönen Beruhigungsmittel " laut (74). So suchte Sternberg 1955 nach einem Beruhigungsmittel, das eine bis dahin völlig unbekannte Struktur haben sollte.

In dieser Situation erinnerte sich Sternbach an seine Krakauer Zeit und die Benzheptoxdiazine, denn diese Verbindungen sind in relativ hohen Ausbeuten leicht zugänglich, zeigen eine Reihe interessanter Umsetzungen und waren über 2o Jahre, bedingt durch die Kriegswirren, praktisch unbearbeitet geblieben (74).

Irrtümlicherweise glaubte man bis zu diesem Zeitpunkt, daß es sich bei den gewonnenen Verbindungen tatsächlich um Benzheptoxdiazine handelte, wurde aber durch eine Reihe widersprüchlicher Befunde bald mißtrauisch (74). Zu Beginn des Jahres 1955 hatte Sternbach viele Derivate synthetisiert und variierte besonders die Substituenten der Ringe und die basischen Reste in Position 2 des Chinazolin-Ringes (74). Dennoch trat nun ein fast völliger Stop der Arbeiten ein, der durch die Beschäftigung mit anderen, offenbar für wichtiger gehaltenen Problemen bedingt war. Sternbach selber berichtet dann weiter (74) : "Als wir im April 1957 die Arbeit in Form intensiver synthetischer und analytischer Studien wieder aufnahmen, ergab sich bald die Notwendigkeit einer Pause, denn die Labortische waren im Laufe der Jahre mit Flaschen, Bechergläsern und anderen Utensilien so verbarrikadiert, daß wir erst einmal aufräumen mußten" (74).
Bei dieser Gelegenheit wurden die meisten Lösungen und Feststoffe weggeschüttet (74). Lediglich kristalline Rückstände wurden aufgehoben. Unter zahlreichen Proben befanden sich auch wenige 100 Milligramm einer schön kristallisierten Base und ihres Hydrochlorids, und erst jetzt ließ man deren pharmakologische Wirksamkeit untersuchen (74). Die Ergebnisse der einzelnen pharmakologischen Tests, waren ungewöhnlich günstig (74). Die neu entwickelte Substanz zeigte bereits das Wirkungsspektrum, das für praktisch alle Benzodiazepine charakteristisch ist, nämlich:

- sedative bis hypnotische
- antikonvulsive
- zentral muskelrelaxierende
- und anxiolytische Eigenschaften (22)

Unter dem Handelsnamen Librium^{R} wurde Chlordiazepoxyd 1960 auf dem Arzneimittelmarkt eingeführt. Es erfuhr eine Verbreitung, die beispiellos war und wurde erst 1969 von Diazepam (Valium^{R}), einem ebenfalls von Sternbach synthetisierten Benzodiazepin verdrängt (74).

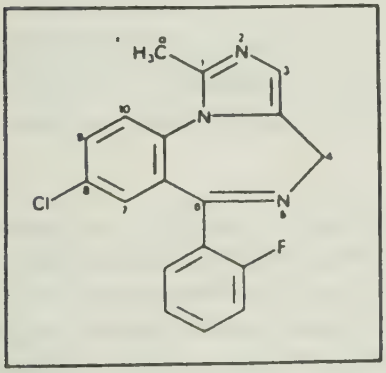
Etwa ab Mitte der 60iger Jahre fanden diese Präparate Verwendung in der Anästhesie. So werden Benzodiazepine zur i.m. Praemedikation und zur i.v. Narkoseeinleitung verwendet. Die Besonderheit dieser Substanzen besteht darin, daß sie nicht auf jene zentral nervösen Strukturen wirken, die normalerweise von Narkotika oder Hypnotika betroffen werden (73). Die Benzodiazepine besitzen eine spezifische Affinität zum limbischen System, vor allem zum Hippocampus und Corpus amygdaloideum (73). Diese Selektivität ist ungewöhnlich und wohl die Erklärung für die geringen unerwünschten Nebenwirkungen (73). Angriffspunkt für alle Benzodiazepine sind GABA-erge Synapsen. Die prae- und postsynaptische Hemmwirkung von GABA wird verstärkt (73). Benzodiazepine wirken also sedierend im Sinne einer Dämpfung psychomotorischer und emotionaler Reaktionen, anxiolytisch durch Verminderung der psychischen Spannung (73). Sie verstärken physiologische Hemmungsmechanismen, diese können also nicht mehr als maximal verstärkt werden, deshalb ist bei Erreichen maximaler Verstärkung eine Vertiefung der Narkose nicht zu erwarten (52). Während die Barbiturate rein dosisabhängig sind, zeigen Benzodiazepine nur im unteren Kurvenverlauf einen dosisabhängigen Verlauf (52). Dann jedoch nimmt die Dosis-Wirkungskurve einen asymptotischen Verlauf an, und eine weitere Erhöhung der Dosis führt nicht zu einer Vertiefung der Narkose, wohl aber zu einer Verlängerung der Wirkung (ceiling effect) (52). An den bisherigen Benzodiazepinen wurden von vielen Klinikern vor allem die zu lange Wirkungsdauer für bestimmte Indikationen neben lokalen Irritationen an der Injektionsstell bemängelt (52).

3. Beschreibung der zur Anästhesie verwendeten Substanzen

3.1. Midazolam, ein neues Benzodiazepin-Derivat
Entwicklungsnummer: "RO 21-3981"
von Hoffmann - La Roche & Co.AG

Wirkungen:

Pharmakologisch besitzt Midazolam die klassischen Benzodiazepin-Eigenschaften (37), antikonvulsiv, schlaffördernd, anxiolytisch und muskelrexalierend. Die folgende Abbildung zeigt die Strukturformel von Midazolam, eine Substanz aus der Gruppe der Imidazobenzodiazepine.



8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo [1,5-a] [1,4] benzodiazepin

Das neue Präparat wird wie alle Benzodiazepine im Zentralnervensystem an spezifische Benzodiazepin-Bindungsstellen gebunden (61). Die Wirkung wird durch Bindung eines hemmenden Transmitters (z.B. GABA) an bestimmte Rezeptoren der Zellmembran eines Neurons erreicht (61). Das Präparat Midazolam bewirkt eine Hemmung des limbischen Systems, die sich in der Dämpfung von vegetativen Funktionen und der Hemmung von Emotionen ausdrückt (61). Außerdem hemmt Midazolam die auf- und absteigenden Systeme der Formatio reticularis und ruft so eine muskelrelaxierende Wirkung hervor (61). Die intravenöse Applikation von Midazolam in einer Dosierung von o.15 - o.2o mg/kg führt zu einem Schlafmuster, das zur Narkoseinduktion

geeignet ist (61).

Nebenwirkungen:
Bei der alleinigen Applikation von Midazolam und anschließender Gabe eines Muskelrelaxans kommt es allerdings bei der Intubation zur Abwehrbewegungen der Patienten (52). Deshalb sollte Midazolam zur Anästhesie neben einer zuverlässigen Praemedikation mit einem potenten Analgetikum kombiniert werden (52). In diesem Sinn ist Midazolam streng interpretiert kein Induktionsmittel, sondern ein Präparat, das ein Schlafmuster herbeiführt, das in Verbindung mit einem Analgetika zur Narkose benutzt werden kann (52).

Bei Alkoholikern und geriatrischen Patienten empfiehlt sich eine vorsichtige Anwendung aller Benzodiazepine, da hier manchmal paradoxe Effekte auftreten, wie Agitiertheit und Verwirrungszustände (54).

Die Wasserlöslichkeit von Midazolam ist insofern von Bedeutung als alle Benzodiazepine in der Regel schwer wasserlöslich sind (25). Deshalb ist es notwendig, diese Präparate mit Hilfe organischer Lösungsvermittler in eine stabile Injektionsform zu überführen (25). Da diese Lösungsvermittler nur unzulänglich gefäßverträglich sind, können sie zu Venenirritationen bis zu Thrombosen führen (75,65). Bei dem wasserlöslichen Midazolam wurden keine lokalen Gewebsirritationen sowohl im venösen als auch im intramuskulären Gewebsbereich festgestellt (25).

Kinetik:
Nach i.v. Applikation des Präparates zeigt der Plasmaspiegel einen biphasischen Verlauf, der durch eine schnelle Verteilungsphase (α-Phase) und eine langsamere Rückverteilungs- und Eliminationsphase (β-Phase) charakterisiert ist (6,44). Da die Substanz außerordentlich schnell in die peripheren Verteilungsräume übergeht, fällt der Plasmaspiegel initial mit einer Halbwertszeit von 8 - 9 Minuten sehr rasch ab (6). In der daran anschließenden -Phase erfolgt die Elimination aus dem zentralen Kompartiment (Vasalraum, gut durchblutetes Gewebe

und die Rückverteilung von den beiden peripheren Räumen in dem zentralen Verteilungsraum (6,4o). Der Plasmakonzentrationsverlauf von Midazolam läßt sich durch ein lineares Dreikompartimentmodell beschreiben (6).

Metabolismus:
Die Eliminationshalbwertszeit von Midazolam ist mit 1,5 - 2,5 h, verglichen mit anderen Benzodiazepinen (Flunitrazepam 15 h, Diazepam 24 - 48 h), extrem kurz (1o). Midazolam zeigt ein einfaches metabolisches Verhalten (6,44). Durch Abspaltung der CH_3-Gruppe entsteht 1-Hydroxymethylmidazolam, das sofort nach seiner Entstehung in der Leber mit Glukuronsäure konjugiert und innerhalb von 24 Stunden renal ausgeschieden wird (44). Die beiden anderen Metaboliten werden in bedeutend geringeren Mengen gebildet (44).

3.2. Ketamin

Ketamin, ein Phencyclidinderivat, ist eine kataleptisch, analgetisch und anästhetisch wirkende Verbindung ohne hypnotische Eigenschaften und darum unterschiedlich von herkömmlichen Barbituraten (13). Die Ketaminnarkose wird von Corsen als dissoziative Anästhesie bezeichnet (13). Die einzelnen sensorischen Qualitäten des Gehirns sind unterschiedlich aktiv und erreichen beim Aufwachen ihre normale Ausprägung in zeitlich unterschiedlicher Reihenfolge (13). Während Funktionen des Cortex und die Schmerzwahrnehmung im Thalamus in ihrer Aktivität gehemmt werden, bleiben andere Systeme des Thalamus, des limbischen Systems (Hippocampus) und des oberen Hirnstamms unbeeinflußt oder werden aktiviert (13). Dissoziative Anästhesie mit Ketamin ist gekennzeichnet durch komplette Analgesie, verbunden mit nur oberflächlichem Schlaf. Schutzreflexe wie Husten, Niesen, Schlucken, Lidschlag etc. sind erhalten (13). Der Tonus der Muskeln ist aufgrund der Enthemmung von Teilen des aufsteigenden retikulären Systems erhalten oder sogar leicht gesteigert (13). Bei intravenöser Gabe von 4 mg/kg ist das Kreislaufsystem stimuliert, die Atmung ist bei langsamer intravenöser Injektion nicht beeinflußt (13). Ketamin hat keinen toxischen Einfluß auf lebenswichtige Organe wie Leber, Niere, Herz (13). Das Präparat zeichnet sich durch gute Gewebeverträglichkeit, sowohl nach intravenöser als auch intramuskulärer Verabreichung, und durch große therapeutische Breite aus (13).

Ketamin, das intravasal nicht proteingebunden ist, verteilt sich rasch auf das Gewebe (21). Das chirurgische Toleranzstadium stellt sich schlagartig nach 20 - 40 Sekunden ein (21). Ketamin zeigt nach i.v. Injektion einen biphasischen Verlauf seiner Plasmaspiegel, im Sinne eines 2-Kompartiment-Modells (21,53). Die erste Phase dauert etwa 15 Minuten. Der biologischen Halbwertzeit des Ketamins von ca. 4 Stunden entspricht die zweite Phase, die durch anhaltenden analgetischen Effekt und durch Rückkehr des Medikaments und seiner Metabolite aus den Geweben

gekennzeichnet ist (21). Ketamin metabolisiert schnell und wird hauptsächlich renal in Form diverser, schwach wirksamer Metabolite ausgeschieden (21). Problematisch ist bei Ketamin die unmittelbare postoperative Phase (53). Häufig treten hier unerwartete delirante Erregungszustände neben Übelkeit und Erbrechen auf (53). Die Patienten sind desorientiert, extrem unruhig, berichten von lebhaften Träumen und Halluzinationen (53,14)

Die Kombination von Midazolam und Ketamin

Nachdem Ketamin (Ketanest^{R}) zunächst für bestimmte Indikationen als Monoanästhetikum oder zur Narkoseeinleitung verwendet wurde, erkannte man schon sehr früh, daß Ketamin als Monoanästhetikum noch unzureichend ist, da trotz unverkennbarer Vorteile die psychomimetischen Nebenwirkungen in der klinischen Praxis zu schwer wogen (47,51). Das Bestreben, die Vorteile des Ketamins zu nutzen, andererseits aber auch das Wissen um die unangenehmen psychomimetischen Effekte sowie die kardiozirkulatorischen Nebenwirkungen waren nun Anlaß, Ketamin mit einer Fülle anderer Pharmaka zu kombinieren (19,53). In Kombination mit Benzodiazepinen ergeben sich:

1) Geringe Beeinflussung von Herz und Kreislauf
2) Bewußtseinsverlust mit längerer anterograder Amnesie
3) Potenzierung der analgetischen Wirkung des Ketamins
4) vegetative Dämpfung und Unterdrückung der ketaminbedingten psychomimetischen Effekte (14,53).

Abkürzungen

Im nachfolgenden Text werden diese Abkürzungen benutzt:

Adenosin-5-monophosphat	- AMP
Adenosin-5-diphosphat	- ADP
Adenosin-5-triphosphat	- ATP
Acetylpyridin-adenin-dinucleotid	- APAD
Calcium-Ionen	- Ca^{++}
Citratlyase	- Cl
E_1	- Anfangsergebnis
E_2	- Endergebnis
Flavin-adenin-dinucleotid	- FAD
Flavin-adenin-dinucleotid reduziert	- FADH
Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase	- G-6-PD
Glutamat-Oxalacetat-Transaminase	- GOT
Irrtumswahrscheinlichkeit	- P
Kaliumchlorid	- KCl
Kaliumcarbonat	- K_2CO_3
Lactat-Dehydrogenase	- LDH
Magnesiumsulfat	- $MgSO_4$
Magnesium-Ionen	- Mg^{++}
Malatdehydrogenase	- MDH
Myokinase	- MK
Nicotinamid-adenin-dinucleotid-phosphat	- NADP
Nicotinamid-adenin-dinucleotid-phosphat reduziert	- NADPH
Ornithin-Carbamyl-Transferase	- OCT
Phosphohexose-Isomerase	- PHI
Phosphenol-Pyruvat	- PEP
Pyruvat-Kinase	- PK

4. Beschreibung der einzelnen Stoffwechselparameter und deren Bedeutung

4.1. Adenosin-5-monophosphat

AMP ist eine energiereiche Phosphatverbindung des Energiestoffwechsels, die sich in allen Zellen, also auch in Erythrocyten und Thrombocyten nachweisen läßt (55). Die AMP-Konzentration wurde von uns im Vollblut bestimmt. Die lebende Zelle enthält in jedem Augenblick nicht nur AMP, sondern auch Adenosin-5-diphosphat und Adenosin-5-triphosphat (69). AMP ist Teil eines Adenylsäure- (ATP-, ADP- und AMP)-Systems (69). Der Energiestatus der Zelle läßt sich am besten durch das Ausmaß charakterisieren, in dem das ATP-, ADP- und AMP-System mit energiereichen Phosphatverbindungen aufgefüllt ist (69). Liegt der gesamte Adeninnucleotidbestand der Zelle als ATP vor, so ist das System voll aufgefüllt (69). Sowohl innerhalb katabolischer als auch anabolischer Stoffwechselwege sind viele Regulatorenzyme von ATP, ADP oder AMP als Modulatoren abhängig (69). Die Kontraktion des lebenden Muskels beruht schließlich auf der Interaktion von Aktin, Myosin, ATP, Mg^{++} und Ca^{++} Von der Gesamtmenge des ATP-, ADP- und AMP-Systems ist üblicherweise AMP in der niedrigsten Konzentration in der Zelle vorhanden (69). In vielen ATP verbrauchenden Reaktionen der Zelle werden die zwei terminalen Phosphatgruppen zusammen als Phyrophosphat abgespalten und AMP bleibt zurück Bei pathologischen Stoffwechsel verhilft die spezifische Bestimmung des Nucleotids zu diagnostischen Möglichkeiten, die zunehmend für Herz, Leber, Nierenerkrankungen genutzt werden (55).

4.2. Ornithin-Carbamyl-Transferase

OCT wurde von Grisolia und Cohen 1952 entdeckt und aus Leber angereichert (12). Es ist das Enzym, welches im Harnstoff-

stoff-Cyclus von Krebs und Henseleit die Übertragung einer "aktivierten" Carbamylgruppe auf die Aminogruppe von Ornithin katalysiert (12). Sie zeigten, daß die aktivierte Verbindung Carbamylphosphat ist (12). OCT ist identisch mit dem Enzym, welches die Arsenolyse und Phosphorolyse von Citrullin katalysiert (12). Es ist wie Carbamyl-phosphat-Synthetase in den Mitochondrien lokalisiert (12). Bei Säugetieren findet sich das Enzym in hoher Konzentration nur in Leber in viel geringerer Menge im Dünndarm, in allen anderen Organen und Geweben fehlt es praktisch (12).

Die fast ausschließliche Anwesenheit des Enzyms in hoher Konzentration in der Leber bei niedrigen Serumwerten führt zu hohen OCT-Anstiegen im Serum nach cytolytischen und mitochondrialen Veränderungen der Leberzellen durch infektiöse, degenerative oder toxische Faktoren (12). Die Messung der OCT-Aktivität im Serum ist deshalb ein gutes diagnostisches und prognostisches Mittel bei verschiedenen Lebererkrankungen (12).

Verwendung der Methode: In der klinischen Chemie, Biochemie, experimentellen Pathologie, Toxikologie und Pharmakologie (12)

4.3. Phosphohexose-Isomerase

Das Enzym PHI läßt sich auch in geringeren Aktivitäten, die zwischen 1 und o,1‰ der jeweiligen Aktivität in der Zelle liegen, im Plasma gesunder nachweisen (9). Wir haben das Enzym im Serum bestimmt (9). Phosphohexose-Isomerase katalysiert intrazellulär folgende reversible Reaktionen: (9)

Fructose-6-Phosphat $\overset{\text{PHI}}{\rightleftharpoons}$ Glucose-6-Phosphat

Das gebildete Glucose-6-Phosphat wird in den meisten Zellen als Vorläufer für Speicherpolymere verwendet, wie Mono- und Disacharide und Strukturpolymere (9). In einigen Zellen wird das Glucose-6-Phosphat durch die Glucose-6-Phosphatase zu Glucose dephosphoryliert (9).

PHI ist ein Enzym der Glucosesynthese und ist beteiligt an der Umwandlung von Phosphoenolpyruvat, das aus Pyruvat entstanden ist, zu Glucose (9). Der Kontrollpunkt der Glucosebildung liegt bei der Reaktion, die durch die Fructose-Diphosphatase katalysiert und durch AMP gehemmt bzw. durch ATP stimuliert wird (9).

Erhöhte PHI-Enzym-Aktivitäten wurden im Serum von Patienten gefunden, die maligne Neoplasmen, Hepatitis, Myocardinfarkte, verschiedene Myopathien, Leukämie und andere Krankheiten hatten oder haben (9).

4.4. Citrat

Das Substrat Citrat, das von uns im Vollblut bestimmt wurde, ist die erste Monohydroxytricarbonylsäure des Tricarbonsäure-Zyklus, nach seinem Entdecker auch Krebs-Zyklus genannt (17). In diesem Zyklus werden Acetyl-Gruppen, die aus Kohlenhydraten, Fetten und Aminosäuren hervorgegangen sind, eingespeist (17). Diese bedeutende Zentralbahn (Amphibolische Sequenz) des Zellstoffwechsels ist unerläßlich für

- die Energieversorgung der Zelle mit energiereichen Verbindungen
- die Bereitstellung von Baumaterial für Biosynthesen und Sammelbecken für Zwischenprodukte des Intermediärstoffwechsels (17).

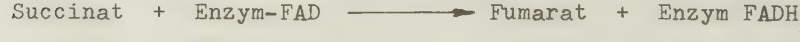
Der Tricarbonsäure-Zyklus ist in den Mitochondrien lokalisiert (17). Er beinhaltet Reaktionen der Dehydrogenierung, Dehydratation und Decarboxylierung (17). Mit Ausnahme der oxidativen Decarboxylierung von α-Ketoglutarat sind alle Reaktionen reversibel (17). Der terminale Endabbau, also die terminale Oxidation der Fette, Kohlenhydrate und Proteine vollzieht sich nicht am Acetyl-CoA, sondern dieses kondensiert mit Oxalacetat zum Citrat (17).

Die Kondensation von Acetyl-CoA mit Oxalacetat zu Citrat wird durch die Citrat-Synthese katalysiert (17). Das Oxalacetat, das hier zur Initialzündung benötigt wird, kann aus dem Aminosäurestoffwechsel oder aus dem Kohlenhydratstoffwechsel durch die Carboxylierung von Pyruvat stammen, so daß von diesen Stoffwechselwegen ein direkter Zugang zum Citratzyklus besteht (17).

Die Reaktion verläuft als Aldolkondensation, indem die Methylgruppe des Acetyl-CoA mit dem Carbonyl-C-Atom von Oxalacetat unter Hydrolyse der Thioesterbindung kondensiert und dabei CoA-SH freisetzt (17). Das Gleichgewicht der Reaktion liegt sehr in Richtung der Citratbildung, da die Hydrolyse der energiereichen Thioesterbindung sehr exergonisch ist (G = 32.33kJ) (17). Das Citrat wird anschließend schrittweise oxidiert und decarboxyliert (17).

4.5. Fumarat

Fumarat ist ein Substrat des Tricarbonsäure-Zyklus (34). Wir haben die Konzentration des Substrats Fumarat im Vollblut bestimmt (34). Durch das Flavoprotein Succinatdehydrogenase wird Succinat zu Fumarat oxidiert (34). Das Enzym enthält in kovalenter Bindung FAD, das als H-Akzeptor dient (34).



Das Enzym gibt den Wasserstoff über das Elektronentransfer-Flavoprotein an die Atmungkette weiter (34). Die Succinat-Dehydrogenase wird durch Malonat kompetitv gehemmt (34). Fumarat kann reversibel in Malat mit Hilfe des Enzyms Fumarase überführt werden (34).

Beim Abbau der Aminosäuren Phenylalanin und Tyrosin entsteht neben Acetoacetat das Substrat Fumarat (34).

4.6. Malat-Dehydrogenase

MDH ist ein Enzym des Tricarbonsäurezyklus, das hauptsächlich im Cytoplasma als auch in den Mitochondrien lokalisiert ist (4). Wir haben die Aktivität des Enzyms MDH im Serum bestimmt, wo es ebenfalls, wie alle diagnostisch genutzten Zellenzyme nachzuweisen ist, wenn auch in einer geringeren Aktivität. Bei älteren Patienten ist die Aktivität des Enzyms im Serum höher als im Serum von jugendlichen Patienten (4).

MDH katalysiert im Citratzyklus die letzte Reaktion, nämlich die Oxidation von L-Malat zu Oxalacetat, und in geringem Maße auch die Rückreaktion (4). Die entstehenden H-Ionen werden dabei auf NAD^+ übertragen (4).

MDH wird darüber hinaus für die Regulierung der NADH-Konzentration in der Zelle benötigt, indem e^- von NADH auf Oxalacetat übertragen wird, und zwar in den Mitochondrien. Das so entstandene Malat kann die Mitochondrienmembran mittels eines spezifischen Carriers passieren und wird im Cytoplasma unter Mitwirkung von MDH wieder reduziert zu Oxalacetat und NADH (4).

MDH kommt besonders reichlich in stoffwechselaktiven energieverbrauchenden Geweben wie Herz- und Skelettmuskel vor. Eine Stoffwechselstörung des Herzmuskels zeigt sich im Zustand der Insuffizienz (4). Dabei findet eine Umstellung des aeroben Stoffwechsels auf anaerobe Glycolyse mit Erhöhung der Lactat-Dehydrogenase-Aktivität statt (4). Eine Ursache dafür ist die Hypertrophie der Myofibrillen und damit eine verlängerte Diffusionsstrecke für O_2 von den Kapillaren an den Wirkort (4). Die damit verbundene Reduktion des aeroben Stoffwechsels äußert sich unter anderem in einer herabgesetzten Aktivität der MDH, das als eines der Schlüsselenzyme des Citratzyklus einen verminderten Substratdurchsatz und damit eine verminderte Bereitstellung von oxidierbarem H^+ anzeigt (4). Ferner wird die NADPH produzierende MDH über eine vermehrte Ausschüttung von ACTH aktiviert, dessen Hauptwirkung in einer Stimulierung von Glucocorticoiden besteht (4). Diese werden insbesondere in Streß-Situationen ausgeschüttet; sie bewirken eine gesteigerte Gluconeogenese und haben im Proteinstoffwechsel eine katabole Wirkung (4).

5. Patientenauswahl, Material und Methodik

5.1. Patientenauswahl

Die Untersuchungen wurden an 38 Patienten durchgeführt, die sich einer Operation im Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Universität Tübingen zu unterziehen hatten. Die Untersuchungen erfolgten an Patienten beiderlei Geschlechts im Alter zwischen 17 und 74 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug 28 Jahre. Als Ausschlußkriterien galten Myasthenia gravis, Benzodiazepin-Allergie, Hypertonie und Stoffwechselkrankheiten wie zum Beispiel Diabetes mellitus. Die Patienten wurden ausführlich über das geplante Narkoseverfahren aufgeklärt. Außerdem informierten wir die Patienten darüber, daß wir sie unmittelbar postoperativ und abermals am Abend des Operationstages über ihre Empfindungen und Eindrücke bezüglich der Narkose befragen würden. Alle untersuchten Patienten haben ausdrücklich ihre Einverständniserklärung zur Anwendung des neuen Narkotikums gegeben.

5.2. Narkoseverfahren

Am Vorabend der Operation erhielten die Patienten auf eigenen Wunsch 5 mg Nitrazepam. 3o Minuten vor dem operativen Eingriff wurden sie mit o,5 bis 1 mg Atropin und 1,5 ml Thalamonal^{R} praemediziert. Während der gesamten Operation wurde eine Elektrolytlösung infundiert. Die Narkoseeinleitung erfolgte durch i.v. injiziertes Midazolam in einer Dosis von o,1 mg/kg. Zusätzlich wurde die Normdosis von 2 mg/kg Ketamin i.v. appliziert und ca. 3 Minuten praeoxygeniert. Nach Gabe von 1 mg/kg Succinyldicholin wurden die Patienten intubiert. Die intraoperative Muskelrelaxierung erfolgte mit Pancuronium.

Die Nachinjektion von Midazolam wurde nur bei längeren Operationen, die über 1,5 Stunden dauerten, vorgenommen. Dabei applizierte man jeweils 5o % der Initialdosis. Im Mittel wurde o.19 mg/kg (o.13 - o.28 mg/kg) Midazolam und 3.8 mg/kg (2.2o - 7.5o mg/kg) Ketamin verabreicht. Die Operationsdauer lag im Durchschnitt bei 2 Stunden, sie variierte zwischen o.4 und 4 Stunden. Der Verbrauch pro Stunde an Midazolam be-

trug somit o.11 mg/kg (o.o5 - o.18 mg/kg) und der an Ketamin 2.o8 mg/kg im Mittel.
Bei einer Operation, die in Spontanatmung durchgeführt wurde, lagen die Verbrauchswerte pro Stunde erheblich über diesem Durchschnittswert. Da man bei diesem Patienten auch auf eine Muskelrelaxierung mit Pancuronim verzichtete, war man gezwungen, durch eine hohe Dosis von Midazolam mit o.38 mg/kg in der Stunde auszugleichen. Der Ketaminverbrauch von 4.81 mg/kg lag ebenfalls über dem Durchschnitt.

Alle Eingriffe wurden unter kontrollierter Beatmung mit Lachgas-Sauerstoff durchgeführt und durch permanente CO_2-Messung im Normoventilationsbereich gehalten. Nach Beendigung des Eingriffs wurden die Patienten ca. 5 Minuten mit reinem Sauerstoff beatmet und nach Einsetzen der Spontanatmung extubiert.

Das Anästhesiepersonal überwachte anschließend die Aufwachphase der Patienten im Wachsaal.

5.3. Postoperative Befragung

Die Patienten wurden postoperativ, sobald sie ansprechbar waren, von uns befragt und beurteilt. Wir versuchten durch unsere Befragung eine Differenzierung zwischen retrograder und anterograder Amnesie herauszuarbeiten. Der Befragung legten wir folgende Parameter zugrunde:

Halluzinationen, Illusionen

Euphorie, Dysphorie

Orientierungsstörungen (zeitlich, örtlich)

Angst

Motorische Unruhe

Ataxie

Sehstörungen (Doppelbilder, verschwommenes Sehen)

Schallwahrnehmungsstörungen

Sprachstörungen

Gefühlsstörungen

Übelkeit, Erbrechen

Kopfschmerzen

Müdigkeit

Dieselbe Befragung und Beurteilung wurde am Nachmittag des Operationstages - die Patienten lagen zu diesem Zeitpunkt schon auf der Station - noch einmal durchgeführt.

5.4. Blutabnahmeverfahren

Um eine genaue Analyse zu gewährleisten, wurde das Blut aus einer großlumigen Vene mittels einer 1-er Kanüle entnommen. Es mußte darauf geachtet werden, daß nur ungestautes Venenblut aufgezogen wurde. Die entnommenen Blutproben gaben wir unmittelbar in präparierte und in Eis aufbewahrte Blutröhrchen oder Reagenzgläser, in denen sich, je nach Stoffwechselparameter und Bestimmungsmethode, abgemessene Volumina und Konzentrationen von Perchlorsäure befanden, durch die eine sofortige Eiweißdenaturierung bewirkt wurde. Alle Blutproben wurden hinsichtlich der Narkose immer zu gleichen Zeiten und mit gleicher Methode abgenommen.

Die erste Abnahme bezeichnet den Leerwert (Zeitpunkt 1), der unmittelbar vor Narkosebeginn abgenommen wurde, die zweite Abnahme erfolgte präoperativ 5 Minuten nach Intubation (Zeitpunkt 2) und die dritte intraoperativ nach 3o Minuten (Zeitpunkt 3). Die vierte Abnahme wurde 1o Minuten nach der Narkoseausleitung im Aufwachraum vorgenommen (Zeitpunkt 4).

5.5. Bestimmungsmethoden und Prinzip ihrer Ausführung

5.5.1. Methode der Adenosin-5-monophosphat Konzentrationsbestimmung (48)

Testprinzip:

$$AMP + ATP \xrightleftharpoons{MK} 2\ ADP$$

$$2\ ADP + 2\ PEP \xrightleftharpoons{PK} 2\ ATP + 2\ Pyruvat$$

$$2\ Pyruvat + 2\ NADH + 2\ H^{+} \xrightleftharpoons{LDH} Lactat + NAD^{+}$$

Die NADH-Abnahme, gemessen an der Extinktionsänderung bei 34o nm ist der AMP und der ADP-Menge proportional.

Herstellung der notwendigen Lösungen:

I	Puffer	
	Triäthanolamin-Puffer	o.5 mol/l
	K_2CO_3	2.5 mol/l
II	PEP	
	Phosphoenol-pyruvat	1o mmol/l
	KCl	1.3 mol/l
	$MgSO_4$	o.4 mol/l
III	NADH	2.5 mmol/l
IV	LDH	5oo U/ml
V	PK	1oo U/ml
VI	MK	72o U/ml

Probenansatz:

Blut: 5 ml Blut und 5 ml 1 M Trichloressigsäure sofort 1o min bei ca. 3ooo Upm zentrifugieren, vom Überstand 5 ml in ein graduiertes Reagensglas pipettieren, mit 2,2 ml Lösung I neutralisieren und auf 1o ml mit Wasser auffüllen. Von dieser Lösung 2 ml zum Test einsetzen.

Stabilität der Probe:

Eingriffe in die physiologischen Verhältnisse lassen augenblicklich starke Änderungen der energiereichen Nucleotide auftreten. Blut direkt in Säure eintropfen lassen. Organmaterial in situ mit tiefgekühlten Metallblöcken einfrieren und bis zur Aufarbeitung unterhalb -3o°C aufbewahren.

Bestimmungsansatz

Meßstrahlung: 34o nm; Schichtdicke: 1 cm; Testvolumen: ADP 2,24 ml für AMP 2,26 ml; Raumtemperatur; Messung gegen Luft. Zu jedem Meßwert gehört ein Leerwert mit Wasser statt Probe.

In die Küvette pipettieren:

Probe (enteiweißt, neutralisiert, gepuffert)		2,oo ml
PEP/$MgSO_4$/KCl-Lösung	(II)	o,15 ml
NADH-Lösung	(III)	o,o5 ml
LDH-Suspension	(VI)	o,o2 ml

mischen, nach 5 min Extinktion E_1 ablesen.

PK-Suspension	(V)	o,o2 ml

mischen, Stillstand der Reaktion abwarten (ca. 5 min), andernfalls 3-5 weitere Ablesungen im Abstand von 2 min durchführen und E_2 auf die Zeit der Zugabe von Suspension V extrapolieren.

MK-Suspension (IV) o,o2 ml

mischen, Stillstand der Reaktion abwarten (ca. 15 min.), andernfalls 3-5 weitere Ablesungen im Abstand von 2 min. durchführen und E_3 auf die Zeit der Zugabe von Suspension IV extrapolieren.

$\Delta EADP = (E_1 - E_2)$ Probe $- (E_1 - E_2)$ Leerwert
$\Delta EAMP = (E_2 - E_3)$ Probe $- (E_2 - E_3)$ Leerwert

Berechnung für 340 nm:

$$c = 216 \times (E_2 - E_3)$$

Normalwerte:

Für AMP wurde bei einem Mittelwert von 8 µmol AMP pro ml Blut eine Standartabweichung von 2,2 µmol AMP gefunden; der Variationskoeffizient beträgt 13,5 %.

5.5.2. Methode der Ornithin-Carbamyl-Transferase (OCT) Aktivitätsbestimmung (12)

Testprinzip:

Kolorimetrische Bestimmung der Ornithin-Carbamyl-Transferase gemäß der folgenden Reaktion:

Ornithin + Carbamylphosphat ---→ Citrullin + Phosphat

Die OCT Aktivität ist der Menge an gebildetem Citrullin proportional. Citrullin wird mit der Diacetylmonoxim-Methode in saurem Milieu bestimmt (in Gegenwart von Thiosemicarbazid). Harnstoff-Interferenz in der Probe wird durch die Ureaseaktivität bis zu einer Konzentration von 2 g/l eliminiert.

Konzentration der Reagenzien im Test:

I	Reagens	Carbamylphosphat	25 mmol/l
	Substrat	Urease	8oo U/l
II	Reagens	EDTA Puffer, pH 7,o	12o mmol/l
	Puffer		
III	Reagens	Ornithin	12 mmol/l
	Ornithin	EDTA Puffer, pH 7,o	12o mmol/l
IV	Reagens	Citrullin	entspricht
	Citrullin-Standard		25 U/l OCT
V	Reagens	Schwefelsäure	1.1 mol/l
	saures Reagens	Phosphorsäure	4.8 mol/l
		Eisen (III)-chlorid	2.35 mmol/l
VI	Reagens	Diacetylmonoxim	6o mmol/l
	Diacetylmonoxim		
VII	Reagens	Thiosemicarbazid	3.3 mmol/l
	Thiosemicarbazid		
VIII	Reagens	Harnstoff	5 mmol/l
	Harnstoff-Standard	oder	o.3 g/l

Probenmaterial: Serum (1o Min. bei 3ooo Umdrehungen/Min. zentrifugiert)

Inkubation: Für jede Probe ist folgende Röhrchenreihe vorzubereiten

	Reagens-Leerwert	Standard	Serum Leerwert	Bestimmung
Arbeitslösung	-	-	o,2 ml	o,2 ml
Reagens Nr. 3	-	-	-	o,1 ml
Genau 2 Minuten bei 37 °C stehen lassen				
Serum auf 37 °C erwärmt	-	-	o,2 ml	o,2 ml
Mischen. Genau 2o Minuten bei 37°C inkubieren.				
Trichloressigsäure 1o %	-	-	o,5 ml	o,5 ml
Reagens Nr. 3	-	-	o,1 ml	-
Mischen. Die Röhrchen einige Minuten stehen lassen. Zentrifugieren.				
Überstand der Enteiweißung	-	-	o,4 ml	o,4 ml
Aqua dest.	o,2 ml	-	-	-
Reagens Nr. 4				
1:2o Citrullin-Standard	-	o,2 ml	-	-
Trichloressigsäure 1o %	o,2 ml	o,2 ml	-	-
Reagens Nr. 5	2 ml	2 ml	2 ml	2 ml
Reagens Nr. 6	o,5 ml	o,5 ml	o,5 ml	o,5 ml
Reagens Nr. 7	o,5 ml	o,5 ml	o,5 ml	o,5 ml

Mischen. Die Röhrchen 8 Min. im kochenden Wasserbad stehen lassen. Im kalten Wasserbad abkühlen. Die Extinktion photometrisch messen bei einer Wellenlänge von 53o nm gegen den Reagensleerwert.

Berechnung: $U/l = \frac{\text{E. Serum-Bestimmung - E.Serum-Leerwert}}{\text{E.Standard}} \times 25$

Normalwerte im Serum: = 15 U/l

5.5.3. Methode der Aktivitätsbestimmung von Phosphohexoso-isomerase (9)

Testprinzip:

PHI katalysiert folgende Reaktion:

Fructose-6-Phosphat ⟶ Glucose-6-Phosphat

Da diese Reaktion proportional an folgende Oxidation gebunden ist, läßt sich die Aktivität von PHI bestimmen:
Glucose-6-Phosphat + NADP ⟶ 6-Phosphogluconat + NADPH
Die Abnahme der NADP-Konzentration, gemessen an der Abnahme der UV-Extinktion bei 340 nm ist ein Maß für die Aktivität von Phosphohexose-Isomerase

Herstellung der zur Bestimmung notwendigen Lösungen bzw. Substrate:

I	PHI-Substrat	a) Fructose-6-Phosphat	8.8 mol/l
		b) G-6-PD	2.5 U/l
		c) NADP	1.2 mol/l
II	Puffer		
	Trispuffer		o.o5 mol/l
	mit einem pH von 8.7 bei 25 °C		

Bestimmungsansatz:

Meßstrahlung: 340 nm, Schichtdecke 1 cm
Temperatur: 25 °C, Messung gegen destilliertes Wasser

Nacheinander in die Küvette pipettieren:

PHI-Substrat	I	o.1 ml
Trispuffer	II	3.o ml
Serum		o.1 ml

Mischen und nach 2 Min. Wert E_1 ablesen. Genau 5 Min. später den Wert E_2 ablesen.

Berechnung: $E = E_2 - E_1$

Aktivität PHI : U/l = E x 1ooo x TKF

Temperaturkorrekturfaktor = 1
Normalwerte: PHI 15-75 U/ml

5.5.4. Methode der Konzentrationsbestimmung von Citrat (17)

Testprinzip:

$$\text{Citrat} \dashrightarrow \text{Oxalacetat} + \text{Acetat}$$

$$\text{Oxalacetat} \longrightarrow \text{Pyruvat} + CO_2$$

$$\text{Oxalacetat} + \text{Pyruvat} + 2\ \text{NADH} + 2\ H^+ \xrightarrow[\text{MDH}]{\text{LDH}} + \text{Lactat} + \text{Malat} + 2\ \text{NADH}^+$$

Die Abnahme der NADH-Konzentration, gemessen an der Abnahme der UV-Extinktion bei 340 nm ist ein Maß für die umgesetzte Citrat-Menge.

Die Herstellung der zur Bestimmung notwendigen Lösungen:

Nur frisch destilliertes Wasser verwenden.

I. $ZnCl_2$/Triäthanolamin-Puffer (0.1 M Tri, pH = 7.6; 0.2 mM $ZnCl_2$) :
14.9 g Triäthanolamin in 750 ml Wasser lösen, mit auf pH = 7.6 einstellen, mit Wasser ad 1000 ml verdünnen, in dieser Lösung 0.027 g $ZnCl_2$ lösen.

II. Reduziertes Nicotinamid-adenin-dinucleotid (10 mM-NADH):
16 mg NADH-Na_2 und 15 mg $NaHCO_3$ mit 2 ml Wasser lösen.

III. Lactat-Dehydrogenase/Malat-Dehydrogenase, MDH (je 2 mg Protein/ml) :
Stammsuspension mit 3.2 M Ammoniumsulfat-Lösung entsprechend verdünnen und mischen. 0.2 ml LD; 0.2 ml MDH; 0.6 ml 3.2 M Amm.L.

IV. Citratlyase, CL (50 - 100 U/ml):
21 mg Lyophilisat (5 mg Enzymprotein) mit 0.5 ml Wasser lösen.

Probenansatz:

5 ml Vollblut werden sofort nach Entnahme mit o.5 ml o.6-N-Perchlorsäure enteiweißt, gekühlt und anschließend 1o Min. bei 3ooo Umdrehungen pro Minute zentrifugiert.

Bestimmungsansatz:

Meßstrahlung 34o nm, Schichtdicke 1 cm, Testvolumen 3 ml, bei Raumtemperatur, Messung gegen Luft.

In die Küvette pipettieren:

Probe (neutralisiert, einteiweißt)		o.1 ml
$ZnCl_2$/Tri-Puffer	(I)	2.8 ml
NADH-Lösung	(II)	o.o6 ml
LDH/MDH-Lösung	(III)	o.o2 ml

mischen, nach ca. 3 Min. konstanten Endwert E_1 ablesen. E_1 gibt den Gehalt an Pyruvat + Oxalacetat der Probe an.

Cl-Lösung	(IV)	o.o2 ml

mischen, nach ca. 1o Min. konstante Extinktion E_2 ablesen. $E_2 - E_1 = E$ geht in die Berechnung ein.

Berechnung:

Enteiweißungsfaktor: 2 ml o.6 N $HClO_4$ + 5 ml Vollblut

E x 4.82 x 2 x NF

E x 9.64 x NF

Neutralisationsfaktor: $= \frac{\text{2 ml Überstand x X ml KOH}}{\text{2 ml}}$

Konzentration Citrat = E x 9.64 x NF

5.5.5. Methode der Malat-Dehydrogenase Aktivitätsbestimmung (4

Testprinzip:

$$\text{L-Aspartat} + \text{Ketoglutarat} \xrightleftharpoons{\text{GOT}} \text{L-Glutamat} + \text{Oxalacetat}$$

$$\text{Oxalacetat} + \text{NADH} + \text{H}^+ \xrightleftharpoons{\text{MDH}} \text{L-Malat} + \text{NAD}^+$$

Die pro Zeiteinheit umgesetzte Oxalacetat-Menge, gemessen an der Abnahme der NADH-Extinktion, ist ein Maß für die MDH-Aktivität.

Probenmaterial:
Serum

notwendige Lösungen:

I	Phosphatpuffer	92 mmol/l
II	L-Aspartat +	39 mmol/l
	α-Ketoglutarat	1.o mmol/l
III	NADH	o.18 mmol/l
IV	GOT	31o mU/l

Bestimmungsansatz:

Meßstrahlung: 34o nm, Küvettendicke 1 cm
Temperatur: 25 °C, Messung gegen Luft

Nacheinander in ein Reagenzglas pipettieren

Lösung I	3.oo ml
Lösung II	o.o5 ml
Lösung III	o.o5 ml
Lösung IV	o.o5 ml

Die Lösung gut vermischen und für wenigstens 5 Min. in einem Wasserbad auf 25 °C erwärmen. Dann werden o.1o ml des Serums hinzugefügt. Die Extinktion wird sofort nach 1, 2 und 3 Min. gemessen.

$$E = \frac{E_4 + E_3 + E_2 + E_1}{4}$$

Berechnung: U/l (25°) = 5159 x $E_{340\ nm/min.}$
Normalwerte: 48-96 U/l (25 °C)

5.5.6. Methode der Fumaratkonzentrationsbestimmung (34)

Testprinzip:

(I) Malat + $APAD^+$ + Hydrazin $\xrightleftharpoons{MDH}$ Oxalacetat-hydrazon + ADADH + H^+

(II) H_2O + Fumarat $\xrightleftharpoons{Fumarase}$ Malat

Die Zunahme der Konzentration an reduzierten Acetylpyridin-adenin-dinucleotid, gemessen an der Fluoreszenz, ist der Malat- bzw. der Fumarat-Menge proportional.

Notwendige Reagentien

I	Hydrazin-hydrat, $H_2N - NH_2 \cdot H_2O$
II	Salzsäure, p.a., 1 N
III	Äthylendiamintetraacetat, EDTA
IV	Acetylpyridin-adenin-dinucleotid, APAD
V	Tris-hydroxymethyl-aminomethan, Tris
VI	Albumin
VII	Malat-Dehydrogenase, MDH
VIII	Fumarase
IX	L-Apfelsäure
X	Fumarsäure als Dinatriumsalz
XI	Perchlorsäure, p.a., Dichte = 1,67; ca. 70 % (w/w)
XII	Kaliumhydrogencarbonat, $KHCO_3$

Notwendige Lösungen:

Nur frisches bidest. oder entionisiertes Wasser verwenden.

I Hydrazin-Puffer (1,o M; pH = 9,o):

II Äthylendiamintetraacetat (o,1 m):

III Acetylpyridin-adenin-dinucleotid, APAD (o,1 M):

IV Tris-Puffer (2o mM; pH = 8,o):

V Malat-Dehydrogenase, MDH (1 mg Protein/ml):

VI Fumarase (1 mg Protein/ml):
Stammsuspension mit Tris-Puffer (Lsg.IV, mit o,o2 % Albumin) entsprechend verdünnen; bei + 4 °C aufbewahren.

VII L-Malat-Standardlösung (1 mM):

VIII Fumarat-Standardlösung (1 mM):

IX Perchlorsäure (3,o M):

X Kaliumhydrogencarbonat (2 N):

Bestimmungsansatz:

Primärstrahlung: 36o nm; Sekundärstrahlung: 46o nm;
Schichtdicke: 1 cm (standardisierte Reagensgläser);
Raumtemperatur; Testvolumen: ca. 1 ml

Reagentien-Mix

Für den täglichen Gebrauch im 1oo-ml-Mischzylinder pipettieren:

I	Hydrazin-Puffer	1o,oo ml
II	EDTA-Lösung	o,2o ml
III	APAD-Lösung	o,o6 ml
	Wasser ad	1oo ml

In 3-ml-Reagensglas pipettieren:

Reagentien-Mix		1,oo ml
IV	Probe (bzw. Standards)	1-6o µl
	mischen, Fluoreszenz F_1 ablesen	
V	MDH-Lösung	4 µl
	mischen, nach ca. 2o Min. Fluoreszenz F_2 ablesen	

VI Fumarase-Lösung 2 µl

mischen, nach ca. 2o min Fluoreszenz F_3 ablesen.

$F_2 - F_1 = F_{Malat}$ und $F_3 - F_2 = F_{Fumarat}$ sind Meßgrößen

Berechnung

Die Meßergebnisse anhand der Standartwerte für Malat und Fumarat errechnen.

Normalwerte

Folgende Werte wurden gefunden: 7o bzw. 75 µMol Fumarat

6. Ergebnisse

6.1. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde in Zusammenarbeit und mit Beratung der Abteilung für Medizinische Dokumentation und Datenverarbeitung der Universität Tübingen durchgeführt. Die Berechnung der Mittelwerte und Standartabweichungen wurde mit Hilfe der einfachen multivariaten Varianzanalyse durchgeführt, zusätzlich wurde der multivariate Profilvergleich, der Equal-Response-Test und der t-Test für verbundene Stichproben nach Student vorgenommen. Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde wie üblich bei solchen Untersuchungen kleiner als 5% ($p < 0.05$) festgelegt.
Lediglich die Mittelwerte und Standartabweichungen des Substrats Fumarat wurden mit Hilfe der Normalverteilung ermittelt.

Dabei wurden folgende Ergebnisse erhalten:

- Differenzen zwischen präoperativen Ausgangswerten und den zu späteren Zeitpunkten abgenommenen Werten (multivariater Profilvergleich);
- signifikante Veränderungen der Parameter zwischen den einzelnen Abnahmezeiten (Equal-Response-Test);
- Mittelwerte und Standartabweichungen (einfache multivariate Varianzanalyse);
- Signifikanz und prozentuale Irrtumswahrscheinlichkeit, bezogen auf den Gesamtverlauf von präoperativ nach postoperativ (Equal-Response-Test).

Um unsere eigenen Ergebnisse mit denen von Mydlar (62) und Bihler (7) vergleichen zu können, arbeiteten wir deren Werte nach den gleichen statistischen Methoden auf. Bihler ermittelte seine Werte mit derselben Medikation und denselben Testverfahren wie wir. Die von ihm untersuchten Patienten hatten sich jedoch einer Operation in der Hals-Nasen-Ohren-Klinik zu unterziehen.

Mydlar verabreichte bei seiner Studie lediglich o.15 mg Midazolam pro kg Körpergewicht und verzichtete auf Operationsbedingungen. Die Meßmethoden und die Blutabnahmezeiten entsprachen jeweils unserem Verfahren.

6.2. Stoffwechselparameter

6.2.1 Adenosin-5-Monophosphat

Die Mittelwerte und Standartabweichungen der Konzentration von Untersuchungen wurden durchgeführt von

Dorl (Patientengruppe a)
Mydlar (Patientengruppe b)
Bihler (Patientengruppe c)

Die Anzahl der untersuchten Patienten betrug in

Patientengruppe a: n = 33
Patientengruppe b: n = 29
Patientengruppe c: n = 24

Für die Patientengruppe a gilt:

Die Konzentration d. AMP stieg unmittelbar nach der Narkoseeinleitung (Zeitpunkt 2) an. Sie fällt dann ab (Zeitpunkt 3) und liegt nach Narkoseausleitung (Zeitpunkt 4) unter dem Kontrollwert (Zeitpunkt 1).
Der Konzentrationswert zum Zeitpunkt 2 und der zum Zeitpunkt 4 unterscheidet sich bei Anwendung des Equal-Response-Testes mit einer Sicherheitswahrscheinlichkeit von 99% ($p < o.o1$) signifikant.

Normalwerte:

Für AMP wurde bei einem Mittelwert von 8 µmol AMP pro ml Blut eine Standartabweichung von 2,2 µmol AMP gefunden.

Tabelle 1

Meßergebnisse:

Meßzeitpunkt: Mittelwerte	1	2	3	4	
Patientengruppe a	9.739	1o.5o8	1o.186	9.13o	in µmol/ml
Patientengruppe b	9.oo6	9.272	8.618	8.381	in µmol/ml
Patientengruppe c	8.874	9.o26	9.o54	8.919	in µmol/ml

Standartabweichung:

Patientengruppe a	2.73o	2.549	2.94o	2.649	in µmol/ml
Patientengruppe b	2.372	2.742	2.869	2.72o	in µmol/ml
Patientengruppe c	2.198	1.896	2.119	1.669	in µmol/ml

Bei Anwendung des multivariaten Profilvergleiches kann mit einer Sicherheitswahrscheinlichkeit von 95 % folgendes ausgesagt werden:
Die AMP-Konzentrationsänderungen sind bei allen drei Patientengruppen zu den jeweiligen Meßzeitpunkten nicht signifikant zu unterscheiden.

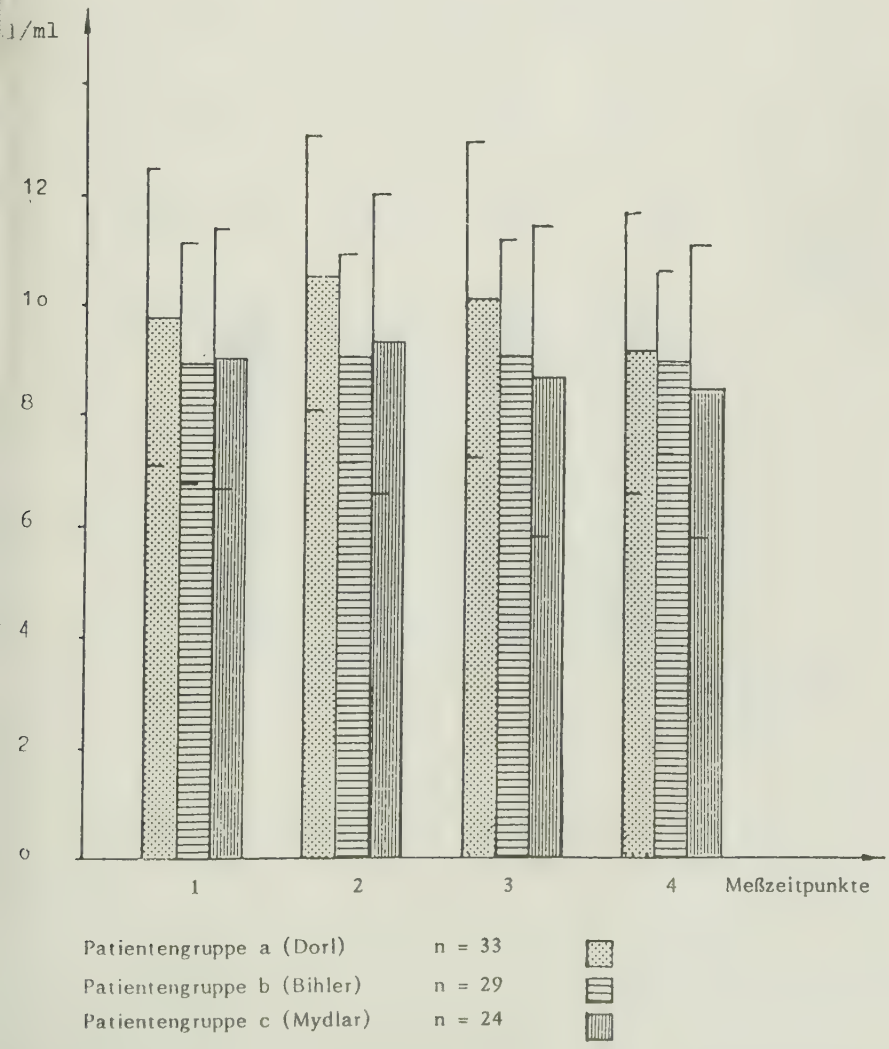
Abb. 1

Mittelwerte und Standartabweichungen der Konzentration von AMP zu den jeweiligen Meßzeitpunkten .

applizierte Pharmaka bei Patientengruppe a: o.15 mg/kg Midazolam
2 mg/kg Ketanest

Patientengruppe b: o.15 mg/kg Midazolam
2 mg/kg Ketanest

Patientengruppe c: o.15 mg/kg Midazolam



6.2.2.
Ornithin-Carbamyl-Transferase

Bei großen Standartabweichungen, die im Bereich von 5o % der entsprechenden Mittelwerte liegen, ergeben sich keine signifikanten Veränderungen im Verlauf der Narkose.
Auch bei Anwendung des Equal-Response-Tests ergeben sich keine signifikanten Veränderungen der Parameter zwischen den einzelnen Abnahmezeiten.
Alle Meßwerte liegen im Normalbereich. Normalwerte im Serum <15 U/l.

Die Zahl der untersuchten Patienten betrug: n = 34

Tabelle 2

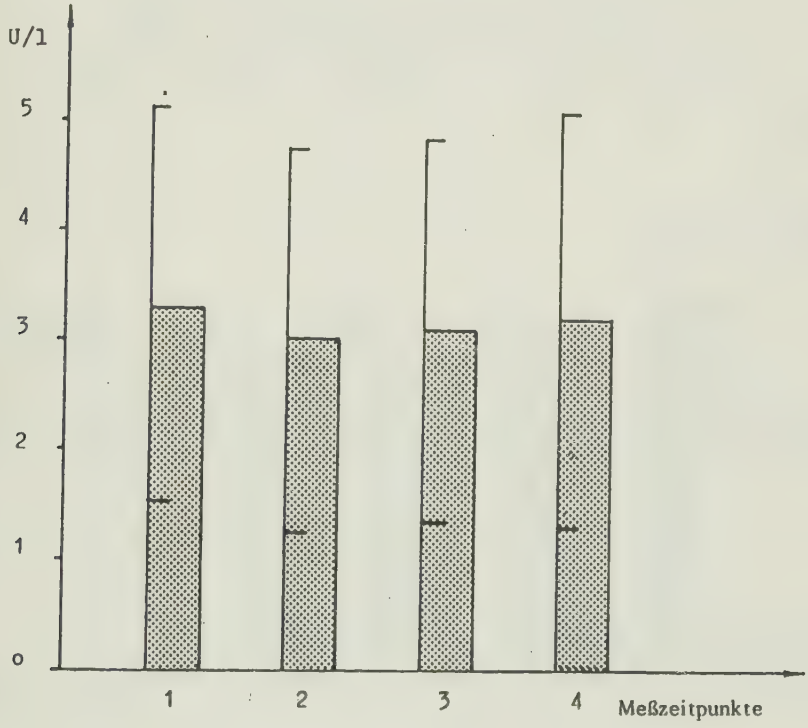
Meßergebnisse:

Meßzeitpunkt	1	2	3	4
Mittelwerte	3.336	2.996	3.1o8	3.2o8 in U/l
Standartab-weichung:	1.79o	1.753	1.746	1.9o3 in U/l

Abb. 2

Mittelwerte und Standartabweichungen der Aktivität von Ornithin-Carbamyl-Transferase (OCT) zu den jeweiligen Meßzeitpunkten.

applizierte Pharmaka: o.15 mg/kg Midazolam
2 mg/kg Ketanest



6.2.3. Phosphohexose-Isomerase

Die Mittelwerte und Standartabweichungen der Aktivität der Phosphohexose-Isomerase (PHI).
Die Zahl der untersuchten Patienten betrug: n = 32.

Die Normalwerte im Blut betragen 15 - 75 U/l

Bei den Meßzeitpunkten 1, 2 und 3 ist die Aktivität von Phosphohexose-Isomerase nahezu gleich. Zum Zeitpunkt 4 ist ein signifikanter Anstieg bei Anwendung des Equal-Response-Tests mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit, die kleiner als (p o.o32) ist, gegenüber Zeitpunkt 1 festzustellen.

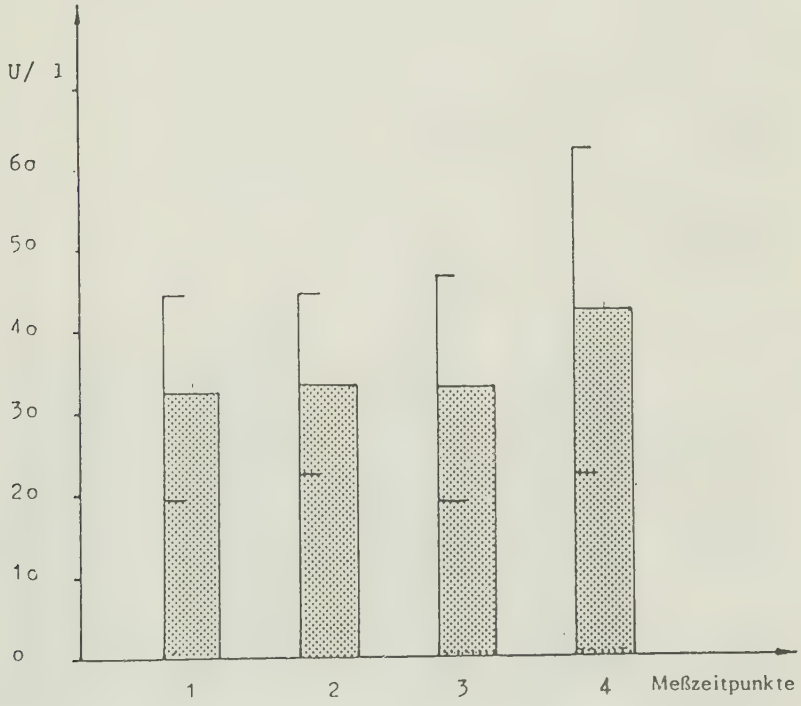
Tabelle 3
Meßergebnisse

Meßzeitpunkt	1	2	3	4	
Mittelwerte:	31.9o7	33.249	32.931	42.289	in U/l
Standartabweichung:	12.476	11.152	13.873	2o.19o	in U/l

Abb. 3

Mittelwerte und Standartabweichungen der Aktivität von Phosphohexose-Isomerase n = 32

applizierte Pharmaka: o.15 mg/kg Midazolam
2 mg/kg Ketanest



6.2.4.

Citrat

Die Mittelwerte und Standartabweichungen der Konzentrationen des Citrats.

Betrifft die Patientengruppe a: Der Equal-Response-Test zeigte für die Aktivität von Citrat keine signifikanten Veränderungen an. Die Konzentration von Citrat bleibt bei allen Meßzeitpunkten nahezu gleich. Alle Meßwerte liegen im Normalbereich.

Die Normwerte betragen o.11 - o.185 µMol/l im Blut.

Vergleichende Darstellung der Meßergebnisse:

Dorl (Patientengruppe a)
Mydlar (Patientengruppe b)

Die Zahl der untersuchten Patienten betrug in

Patientengruppe a: n = 23
Patientengruppe b: n = 21

Tab. 4

Meßergebnisse:

Meßzeitpunkt	1	2	3	4	
Mittelwerte					
Gruppe a	o.115	o.123	o.125	o.13o	µMol/l
Gruppe b	o.13o	o.144	o.157	o.129	µMol/l
Standartab-weichung					
Gruppe a	o.041	o.o5o	o.o4o	o.o52	µMol/l
Gruppe b	o.o49	o.o48	o.o75	o.o66	µMol/l

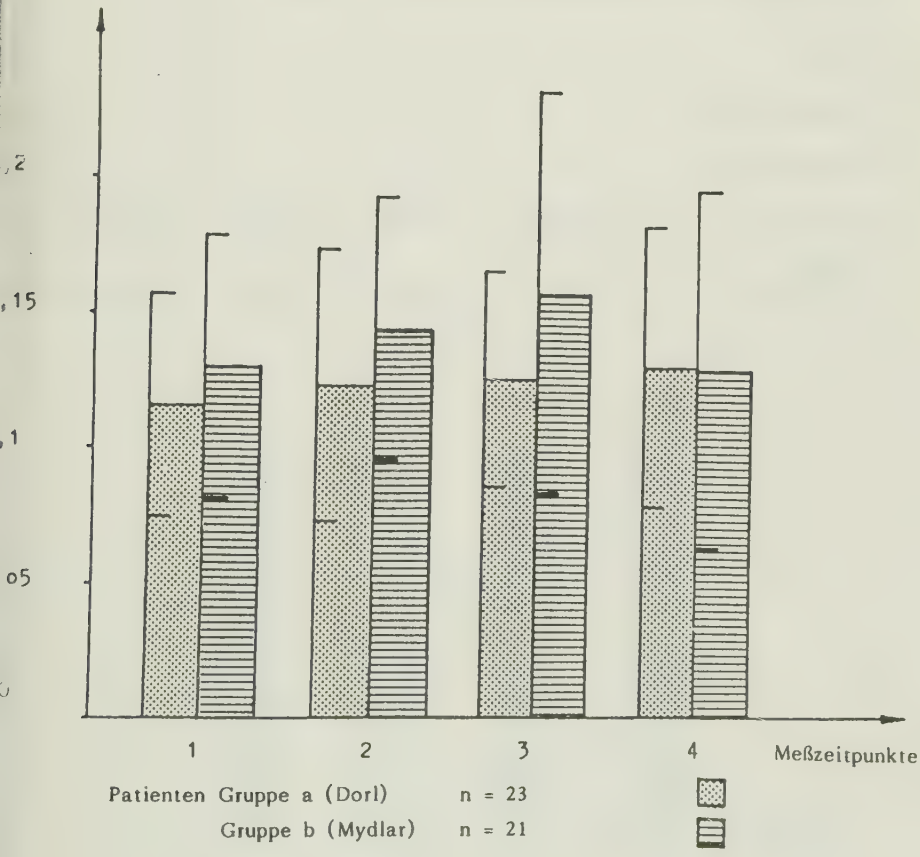
Mit einer Sicherheitswahrscheinlichkeit von 95 % wurde nachgewiesen, daß sich die Kurvenverläufe (Profil-Analyse) der beiden Patientengruppen nicht unterscheiden.

Abb. 4

Mittelwerte und Standartabweichungen der Aktivität von Citrat

applizierte Pharmaka bei Patientengruppe a: o.15 mg/kg Midazola
2 mg/kg Ketanest

bei Patientengruppe b: o.15 mg/kg Midazola
2 mg/kg Ketanest



6.2.5.

Malatdehydrogenase

Die Aktivität der Malatdehydrogenase verhält sich bei den Meßzeitpunkten 1, 2 und 3 nahezu gleich. Zum Meßzeitpunkt 4 ist ein leichter Anstieg der Aktivität, der jedoch nicht signifikant ist, zu erkennen. Alle Meßwerte liegen im Normalbereich. Die Normalwerte im Serum betragen 48 - 96 U/l (25 °C).

Die Anzahl der untersuchten Patienten betrug : n = 29.

Tab. 5

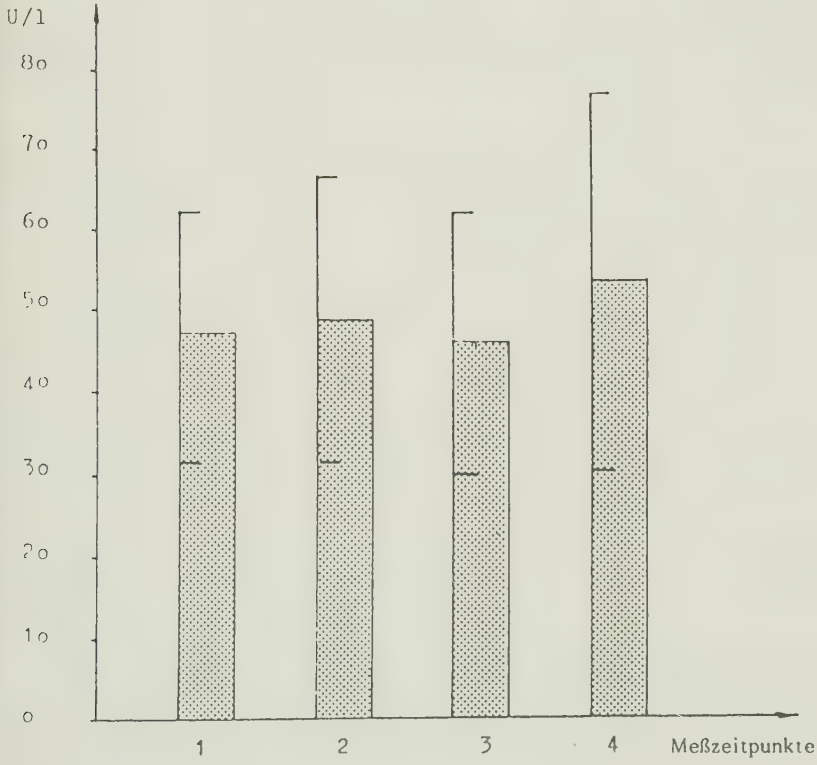
Meßergebnisse:

Meßzeitpunkt	1	2	3	4
Mittelwerte:	46,621	48,586	45,690	53,345 in U/
Standartab-weichung:	15,474	17,640	16,085	23,243 in U/

Abb. 5

Mittelwerte und Standartabweichungen der Aktivität von Malatdehydrogenase: n = 29

applizierte Pharmaka: 0.15 mg/kg Midazolam
2 mg/kg Ketanest



Fumarat

Die Mittelwerte und Standartabweichungen der Konzentrationen des Substrats Fumarat wurden mit Hilfe der Normalverteilung ermittelt. n = 14

Die Konzentration des Substrats Fumarat steigt bei den Meßzeitpunkten 2 und 3 an, nähert sich jedoch bei dem Meßzeitpunkt 4 wieder dem Kontrollwert (Zeitpunkt 1).

Tab. 6

Meßzeitpunkt	1	2	3	4
Mittelwerte:	o.o19	o.o23	o.o27	o.o23 µMol/l
Standartabweichung:	o.oo19	o.ooo1	o.oo21	o.oo28 µMol/l

n = 14

6.3. Klinischer Teil

6.3.1. Beurteilung der Prämedikation, Narkose und der postnarkotischen Nebenwirkungen

Alle Patienten wurden von uns nach der Extubation im Aufwachraum beobachtet und hinsichtlich ihrer Ansprechbarkeit und Orientierung beurteilt sowie nach etwaigen mit der Narkose zusammenhängenden Beschwerden befragt. Am Nachmittag desselben Tages erkundigten wir uns bei den Patienten dann noch einmal eingehend bezüglich Amnesie und Narkosenachwirkungen; zusätzlich beurteilten wir ihre geistige und körperliche Verfassung.

Ein Patient war nachmittags nicht mehr bereit, Auskunft über sein Befinden zu geben, ein anderer Patient war infolge Verabreichung starker Analgetika nicht ansprechbar.

Im Aufwachraum waren 1o - 15 Min. nach Extubation 7o % aller Patienten zumindest räumlich orientiert, reagierten auf Ansprache, antworteten korrekt auf Fragen oder artikulierten Wünsche. Da bei den Patienten Eingriffe im Gesicht oder Mundbereich durchgeführt worden waren, hatten fast alle Patienten zunächst Schwierigkeiten, sich den Veränderungen anzupassen. Sie wurden durch Maßnahmen - z.B. Magensonde, Kieferschienung u.ä. - irritiert.

Die Patienten, die postoperativ nur schwer ihre Orientierung wiedererlangten, waren mit einem Durchschnittsalter von 36.8 Jahren deutlich älter, als die anderen Patienten mit dem Durchschnittsalter von 24.5 Jahren.

Die Patienten wurden nach spätestens einer Stunde zurück auf die Station verlegt und waren alle zu diesem Zeitpunkt physisch und psychisch unauffällig.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wurden anhand der nachfolgenden Tabelle (siehe S. 47) zusammengestellt. Sie waren insgesamt gering. Lediglich zwei Patienten erinnerten sich, Träume gehabt zu haben. Eine Patientin berichtete von einer dysphorischen Verstimmung nach dem Aufwachen.

Die andere Patientin beklagte sich über Halluzinationen. Sie glaubte beim Aufwachen, in einer Kapsel eingeschlossen zu sein und empfand dabei Angst. Diese Patientin litt zusätzlich an einer Hypoakusis, denn sie erzählte, die Geräusche seien wie aus weiter Ferne zu ihr gedrungen. Ein Patient beschrieb Sehstörungen, die sich bei ihm in Doppelbildern äußerten. Ein anderer litt infolge einer Magensonde unter Erstickungsangst. 7 Patienten klagten über Übelkeit; eine Patientin erbrach bei der Extubation und nachmittags noch einmal; eine andere Patientin erbrach nachmittags verschlucktes Blut, so daß die Übelkeit sicher mit dem chirurgischen Eingriff im Mundbereich zusammenhing.

Insgesamt beurteilten 19 % aller Patienten die Narkose mit sehr gut, 73 % mit gut bis zufriedenstellend, 8 % waren unzufrieden. 1o Patienten hatten Vergleichsmöglichkeiten mit anderen Narkoseverfahren. Davon waren sieben der Meinung, daß sie die Midazolam/Ketanest-Narkose besser vertragen hätten als eine früher bei ihnen angewandte Narkose. Insbesondere wurde als positiv bemerkt, daß sich keine Kopfschmerzen einstellen. Die anderen drei Patienten beurteilten diese Narkose schlechter als frühere.

Insgesamt klassifizierten wir am Nachmittag 42 % aller Patienten als lebhaft, sie erzählten spontan, unterstrichen ihre Ausführungen mit Gestik, zum Teil waren sie schon aufgestanden, beherrschten sicher die Motorik und waren intellektuell nicht beeinträchtigt. 58 % aller Patienten waren nachmittags zwar wach, insgesamt jedoch träge, sie erzählten nichts spontan und gestikulierten kaum. Sie waren entspannt, bewegten sich wenig und initial etwas verlangsamt. Eine retrograde Amnesie konnte bei keinem Patienten festgestellt werden, insofern als sich alle Patienten an Fragen erinnerten die ihnen kurz vor Einleitung der Narkose gestellt worden waren.

Tab. 7

Zusammenfassung der beobachteten Nebenwirkungen

	in Prozent	absolute Zahlen
Desorientiertheit im Wachsaal	37	13
unangenehme Träume	6	2
Halluzinationen	3	1
Euphorie/Dysphorie	3	1
nachmittags räumlich desorientiert	6	2
nachmittags zeitlich desorientiert	6	2
Angstgefühle - narkosebedingt	3	2
motorische Unruhe	14	5
Ataxie	3	1
Sehstörung	3	1
Hyperakusis/Hypoakusis	6	2
Sensibilitätsstörungen/sensible Sensationen	0	0
Übelkeit	19	7
Kopfschmerz	14	5
- nachmittags hellwach	39	14
- nachmittags schläfrig, aber wach ohne wesentliche geistige Beeinträchtigung	61	22
motorisch lebhaft	42	15
motorisch träge	58	21
geistig rege	28	10
geistig etwas verlangsamt	72	26
Subjektive Beurteilung der Narkose durch die Patienten selbst		
- sehr gut	19	7
- gut	73	26
- nicht gut	8	3

n = 36

6.3.3. Einzelfallbeschreibungen (eine repräsentative Auswahl)

1. Fall

Bei einer 45-jährigen Patientin sollte eine Kieferhöhlenrevision mit Fistelplastik ausgeführt werden.

In der Anamnese fand sich eine Appendektomie 1953, eine Bursektomie am linken Knie 1974, sowie eine bereits länger bestehende Hypotension bei Verdacht auf Mitralprolaps. Außerdem hatte die Patientin eine Penicillinallergie.

Die Patientin wog 46 kg bei einer Größe von 154 cm. Sie war 3o Minuten vor der Narkoseeinleitung mit 1,5 ml Thalamonal und o,5 mg Atropin prämediziert worden.

Die Narkose wurde um 1o.oo Uhr mit 7,5 mg Midazolam eingeleitet. Nach erfolgtem Augenschluß wurden 1oo mg Ketanest injiziert und nach Präoxygenierung und Injektion von 75 mg Succinylcholin die Intubation vorgenommen; die weitere Muskelrelaxierung erfolgte mit 2 mg Pancuronium. Im Verlaufe der weiteren Operation wurden noch 5o mg bzw. 3o mg Ketanest nachinjiziert. Nach 2,5-stündigem Eingriff hatte die Patientin insgesamt 7,5 mg Midazolam, 18o mg Ketanest, 75 mg Succinylcholin und 2 mg Pancuronium erhalten. Die Patientin war im Wachsaal nach 2o Minuten nach Extubation noch desorientiert, zeigte eine motorische Unruhe in Form von ungerichteten Abwehrbewegungen, reagierte jedoch auf Ansprache. Fünf Stunden später war die Patientin noch sehr schläfrig und leicht benommen, sie beantwortete Fragen jedoch fehlerfrei. Von der Krankenschwester war zu erfahren, daß die Patientin völlig desorientiert auf die Station gekommen sei. Zum Zeitpunkt der Befragung war sie jedoch wieder zeitlich und räumlich voll orientiert, geistig jedoch etwas verlangsamt und motorisch schlaff. Die Patientin hatte keine retrograde Amnesie.

2. Fall

Bei einer 29-jährigen Patientin wurde eine Narbenkorrektur am Kinn vorgenommen.

Anamnestisch hatte die Patientin, außer den üblichen Kinderkrankheiten, ein Hämangiom, das 1969 entfernt wurde, sowie 197o eine Korrektur dieser Narbe. Die Patientin litt außerdem an einer Obst- und Pollenallergie und einer Hypotension.

Die Patientin war prämediziert worden mit 1,5 ml Thalamonal und o,5 mg Atropin bei einem Körpergewicht von 6o kg und einer Größe von 165 cm. Die Narkoseeinleitung erfolgte um 8.oo Uhr mit 1o mg Midazolam, 1oo mg Ketanest und 75 mg Succinylcholin. Die Narkose wurde aufrecht erhalten mit einer Nachinjektion Midazolam und mehreren Ketanest-Nachinjektionen, sodaß die Patientin nach Ausleitung der Narkose insgesamt 15 mg Midazolam, 225 mg Ketanest, 75 mg Succinylcholin und 3 mg Pancuronium erhalten hatte.

Die Patientin war 1o Minuten nach Ausleitung der Narkose wach, ansprechbar und zeitlich und räumlich orientiert. Die Patientin war nach dem Aufwachen sehr ruhig und zeigte lediglich in der Aufwachphase einen kurzdauernden Spontannystagmus.

Bei der nachmittäglichen Befragung auf der Station machte die Patientin einen sehr entspannten Eindruck, sie war vollkommen wach und beantwortete Fragen rasch und klar. Sie gab an, nachmittags ein wenig gedöst zu haben, fühlte sich zum Zeitpunkt der Befragung jedoch nicht müde. Die Narkose wurde von der Patientin auch im Vergleich zu früheren Narkosen als gut beurteilt.

3. Fall

Ein 23-jähriger Patient kam nach einer Nasenbeinfraktur anläßlich eines Motorradunfalls zur Frakturreposition in die Klinik. Bei dieser Gelegenheit wurde dem Patienten gleichzeitig eine Mucozele aus der Kieferhöhle entfernt.

In der Anamnese hatte der Patient lediglich eine Appendektomie. Der Patient wog 73 kg bei einer Körpergröße von 175 cm.

Er war prämediziert worden mit o,5 mg Atropin und 2 ml Thalamonal. Die Einleitung der Narkose wurde um 8.oo Uhr vorgenommen mit einer Injektion von 1o mg Midazolam, 1oo mg Ketanest und 1oo mg Succinylcholin. Zur Aufrechterhaltung der Narkose waren weitere Nachinjektionen erforderlich, und der Patient hatte nach Beendigung des Eingriffs nach 1 Stunde, 4o Min. 1o mg Midazolam, 35o mg Ketanest, 1oo mg Succinylcholin und 2 mg Pancuronium erhalten.

Der Patient war 5 Min. nach Beendigung der Narkose wach, jedoch noch desorientiert. Nach weiteren 1o Min. war er räumlich gut orientiert, ansprechbar und beantwortete Fragen klar und deutlich. Nachmittags erwies sich der Patient als hellwach, er berichtete spontan über sein Befinden. Der Patien war bereits aufgestanden und motorisch gut koordiniert. Er gab an, nachmittags ein bißchen gedöst zu haben, fühlte sich jedoch zum Zeitpunkt der Befragung außerordentlich munter und hungrig.

Er hatte eine anterograde Amnesie und beurteilte die Narkose mit gut.

7. Diskussion

Stoffwechseluntersuchungen vor, während und nach verschiedenen Anästhesien liegen in der anästhesiologischen Literatur bisher nur spärlich vor (43). Die Ergebnisse der klinischen Untersuchungen sind nur schwer zu interpretieren, weil die Auswirkungen der Narkoseführung, die Wirkungen der Pharmaka auf Atmung und Kreislauf und direkte Einflüsse der Anästhesieform und der Operation auf die Stoffwechselparameter nur schwer zu trennen sind (43). Bei Inhalationspharmaka wie Halothan, die eine globale Wirkung auf jede Zelle des Organismus haben, müssen Stoffwechselveränderungen aufgrund von ersten Untersuchungen wahrscheinlich anders interpretiert werden (43). Die phychiche Ausgangslage des Patienten, die Art der Beatmung, der Narkose und schließlich der chirurgische Eingriff selber, haben also Folgen auf den Stoffwechsel (43). Die Einführung einer neuen Anästhesietechnik als Routinemethode erfordert eine kritische Überprüfung im Vergleich zu den bisherigen Standartmethoden. Die immer wieder diskutierten Bedenken gegenüber den Inhalationsmethoden mit halogenierten Kohlenwasserstoffen mit möglichen negativen Auswirkungen auf Patienten und Operationspersonal haben die Aufmerksamkeit in zunehmendem Maß auf intravenöse Methoden gelenkt (74).
Die Kombination von Benzodiazepin-Ketanest kann gegebenenfalls unter Zufügung von N_2O, Relaxation und Beatmung als vorwiegend intravenöses Narkoseverfahren für alle sowohl kurz als auch lang dauernden Eingriffe verwendet werden und stellt so eine Alternative zur Neuroleptanalgesie und hochdosierten Morphinomimetika-Anästhesie dar (74).

Die von uns untersuchte Midazolam-Ketanest-Kombinationsmethode verspricht anwendungstechnische Vorteile vor allem aufgrund der besonders kurzen Eliminationshalbwertszeit (43). Nachfolgend werden die Veränderungen im Verlaufe der Anästhesie der von uns untersuchten Stoffwechselbefunde beschrieben und diskutiert. Unsere Befunde werden mit den von Bihler (7) und Mydlar (62) ermittelten Daten soweit wie möglich verglichen.

7.1. Adenosin-5-Monophosphat

Die Untersuchungen ergaben, daß die AMP-Konzentration zunächst leicht ansteigt, dann jedoch ist die fallende Tendenz unverkennbar. Der Konzentrationswert zum Zeitpunkt 2, also 5 Min. nach Narkosebeginn, und der postnarkotische Wert unterscheiden sich sogar signifikant. Der AMP-Konzentration sinkt also unter Midazolam-Ketanest-Kombinationsnarkose ab. Da ATP, ADP und AMP über Transphosphorylierungsreaktionen ohne Verlust an "freier Energie" ineinander überführt werden können, darf das Absinken des AMP-Spiegels nicht als ein Absinken des gesamten Energiestoffwechsels angesehen werden. (69) Die abfallende AMP-Konzentration ist lediglich Ausdruck eines erhöhten Energiebedarfes, der durch die Operation und Narkose bedingt ist. (43)

7.2. Ornithin-Carbamyl-Transferase

Das Enzym OCT besitzt eine hohe Aktivität in der Leber und ist daher besonders geeignet zum spezifischen Nachweis von Leberschäden. (7o) Erhöhte Serum-OCT-Werte sind als ein früher Indikator für die Zerstörung oder Dysfunktion der Lebermitochondrien anzusehen, insofern als jede Nekrose der Leberzelle, wahrscheinlich aber schon jede Schädigung der Leberzellgrenzflächen durch toxische Einflüsse zu einer Freisetzung von Fermenten führt. (18)
Da die von uns gemessenen Serum-OCT-Werte alle im Normalbereich liegen und graphisch zu erkennen ist, daß die Aktivität der Ornithin-Carbamyl-Transferase fast gleich bleibt, konnte nicht nachgewiesen werden, daß die Midazolam/Ketanest-Kombinationsnarkose toxisch für die Leber ist. (17)

7.3. Phosphohexose-Isomerase

Die Aktivität der Phosphohexose-Isomerase, welche reversibel Fructose-6-Phosphat in Glucose-6-Phosphat überführt, ist während der Operation nahezu konstant. Erst postoperativ steigt die Aktivität des Enzyms signifikant an, wobei der Normalwert von 15 - 75 U/ml aber nicht überschritten wird. Diese Steigerung ist in dem Sinn zu interpretieren, daß postoperativ verstärkt der anabole Stoffwechselweg der Kohlenhydrate beschritten wird (43).

7.4. Citrat

Citrat, die erste Monohydroxytricarbonsäure des Citrat-Zyklus, bleibt bei unseren Untersuchungen bei allen Meßzeitpunkten nahezu gleich. Das Ergebnis ist in dem Sinn zu interpretieren, daß unter Midazolam/Ketanest-Narkose der Citrat-Zyklus nicht beeinflußt wird (69). Unsere Ergebnisse werden durch die Untersuchungen von Mydlar (62) bestätigt.

7.5. Fumarat

Die Konzentration von Fumarat steigt zu den Meßzeitpunkten 2 und 3 an und nimmt zum Meßzeitpunkt 4 wieder ab. Aufgrund der großen Streuung der Meßwerte konnten keine aussagekräftigen Ergebnisse ermittelt werden. Häufig konnte mit der vorher beschriebenen Meßmethode kein Fumarat im Blut der Patienten nachgewiesen werden. Diese unbefriedigenden Ergebnisse sind uns nicht erklärbar. Mögliche Störungen in der Meßtechnik wie ungenügende Reinheit der Reagenzien, insbesondere von APAD und MDH, sowie Puffer, der älter als eine Woche ist, soll zu unspezifischer Zunahme der Extinktion und damit zu überhöhten Fumaratwerten führen (77). Mit diesem Hinweis läßt sich jedoch nicht erklären, daß wir häufig kein Fumarat nachweisen konnten. Systematische Fehler bei chemischen

Analysen bzw. ganz allgemein bei Meßvorgängen sind grundsätzlich vermeidbar (77). In der Praxis ist dieses Ziel jedoch nur unvollständig oder garnicht zu erreichen, bedingt durch die Mängel der Analysenmethoden, Meßgeräte usw. (77).
Systematische Fehler bewirken, daß das Resultat vom wahren Wert oder Sollwert einseitig nach oben oder unten abweicht (77). Ein typisches Beispiel ist die Verwendung unreiner oder ungenügend getrockneter Substanz zur Aufstellung einer Eichkurve etwa eines photometrischen Verfahrens (77).

7.6. Malatdehydrogenase (MDH)

Die Aktivität der Malatdehydrogenase ändert sich zu den Meßzeitpunkten nur unwesentlich; auch graphisch kann keine Tendenz erkannt werden, die die Annahme rechtfertigen würde, daß die Aktivität des Enzyms Malatdehydrogenase unter Midazolam/Ketanest-Narkose gefördert oder gehemmt wird.

Aus unseren Untersuchungen geht hervor, daß infolge eines gleichbleibenden Citrat- und Malatdehydrogenase-Spiegels der gesamte Citrat-Zyklus bei einer Midazolam/Ketanest-Narkose unbeeinflußt bleibt.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluß der Midazolam/Ketanest-Kombinationsnarkose auf den Citratstoffwechsel, den Energiestoffwechsel, den Kohlenhydratstoffwechsel und den Harnstoffwechsel bei 36 Patienten, die sich kiefer- und gesichtschirurgischen Eingriffen zu unterziehen hatten, gemessen. Für diese Untersuchung wurde ihnen vor Narkosebeginn, dann präoperativ nach Intubation, intraoperativ und letztlich nach Narkoseausleitung Venenblut abgenommen. Anschließend wurden die Blutproben entsprechend der vorgegebenen Stoffwechselparameter analysiert. Die Bedeutung der Parameter wurde in der Folge erläutert und die angewandten Analyseverfahren beschrieben.

Hinsichtlich des Energiestoffwechsels fanden wir leicht abfallende AMP-Konzentrationen, die als Ausdruck eines erhöhten Energiebedarfes zu verstehen sind, der durch die Operation und die Narkose bedingt ist. Eine Lebertoxität der Midazolam-Ketanest-Kombinationsnarkose konnte nicht nachgewiesen werden, insofern als die Aktivität des Enzyms Ornithin-Carbamyl-Transferase durch die Narkose unbeeinflußt blieb, und alle Meßwerte im Normalbereich liegen. Der Citratzyklus wurde als unverändert interpretiert, obwohl die Citrat- und Malatdehydrogenasewerte leicht anstiegen. Die Phosphohexose-Isomerase, ein Enzym des Kohlenhydratstoffwechsels, stieg nach der Narkose signifikant an. Dieser Anstieg wurde mit einer postoperativen Aktivierung der Glukoneogenese erklärt.

Eine Beurteilung der Anästhesie erfolgte sowohl von seiten des Autors als auch der Patienten.

Die Beurteilung des neuen Anästhesieverfahrens von seiten des Autors und der Patienten ist günstig.

Einzelwerttabelle AMP in µmol/ml

Patient (Geburtsdatum) Operationsdatum	1	2	3	4
P.J. (11.06.57) m 27.07.82	8,21	9.07	7,99	6,26
S.M. (23.07.63) w 28.07.82	12,31	14,47	13,39	10,37
L.S. (28.10.39) w 30.07.82	-	-	-	-
A.N. (21.10.63) w 03.08.82	11,66	11,88	12,10	8,64
A.T. (01.01.53) w 04.08.82	12,74	11,88	10,37	10,58
H.P. (03.12.51) w 06.08.82	6,91	9,50	8,42	6,48
E.S. (30.03.56) m 13.08.82	14,69	14,69	14,69	16,45
F.M. (13.02.62) m 17.08.82	11,88	9,07	9,50	9,29
S.S. (08.04.65) m 17.08.82	11,23	10,58	15,98	9,50
W.S. (17.08.62) m 18.08.82	9,07	4,10	2,16	2,38
P.R. (20.01.53) m 19.08.82	10,37	8,42	16,42	9,94
-.W. (22.08.60) m 25.08.82	7,78	8,64	7,99	9,94
M.P. (18.05.43) m 26.08.82	6,05	7,30	9,50	3,67
H.S. (21.04.61) m 26.08.82	10,37	8,64	10,80	9,29
H.R. (12.02.37) m 02.09.82	15,77	10,80	10,80	10,37
B.B. (28.05.59) w 07.09.82	9,29	16,85	8,64	8,86
B.N. (28.08.60) w 07.09.82	8,42	10,37	8,42	10,58
S.K.-N. (16.10.63) m 07.09.82	11,02	12,74	12,96	10,58
H.G. (26.02.53) m 08.09.82	14,90	10,80	13,39	9,29
J.B. (11.02.32) w 09.09.82	7,34	7,13	7,99	8,42
T.A. (21.11.61) m 10.09.82	8,86	11,88	10,58	11,23

(Fortsetzung: AMP) in µmol/ml

Patient (Geburtsdatum) Operationsdatum	1	2	3	4
U.G. (22.11.52) w 14.09.82	8,42	10,58	12,96	10,80
B.M. (01.11.62) w 14.09.82	10,80	12,49	4,54	6,91
A.H.(27.12.58) w 15.09.82	8,64	9,50	8,64	8,86
H.J. (10.12.64) m 15.09.82	6,05	11,45	11,92	10,15
G.P. (31.03.63) w 16.09.82	7,34	8,86	8,64	9,29
H.E. (11.04.63) m 16.09.82	11,66	11,66	8,87	8,64
K.F. (23.03.43) w 17.09.82	5,40	5,38	7,78	6,48
M.H. (31.05.58) w 24.09.82	10,15	10,80	11,66	10,80
M.S. (09.10.59) m 24.09.82	7,13	10,80	10,80	6,48
T.R. (07.09.64) m 24.09.82	11,88	12,96	10,15	11,88
K.L. (01.06.28) m 29.09.82	4,54	11,88	8,64	13,39
B.S. (23.07.57) w 30.09.82	10,80	10,80	10,80	5,40
L.W. (06.03.55) w 30.09.82	9,72	10,80	8,64	9,72
M.K. (05.08.64) w 21.07.82	-	-	-	-
L.M. (10.09.57) w 21.07.82	-	-	-	-
P.R. (29.04.58) m 21.07.82	-	-	-	-
H.F. (24.10.19) w 23.09.82	-	-	-	-

Einzelwerttabelle PHI in U/l

Patient (Geburtsdatum) Operationsdatum	1	2	3	4
P.J. (11.06.57) m 27.07.82	35,72	40,42	38,54	48,88
S.M. (23.07.63) w 28.07.82	42,30	35,72	51,70	47,58
L.S. (28.10.39) w 30.07.82	39,48	40,42	40,42	61,10
A.N. (21.10.63) w 03.08.82	28,20	46,06	46,06	50,76
A.T. (01.01.53) w 04.08.82	41,36	52,64	50,76	71,44
H.P. (03.12.51) w 06.08.82	32,76	22,68	26,88	29,40
E.S. (30.03.56) m 13.08.82	20,16	31,08	16,00	30,40
F.M. (13.02.62) m 17.08.82	51,20	50,40	57,60	52,80
S.S. (08.04.65) m 17.08.82	24,80	24,80	30,40	34,40
W.S. (17.08.62) m 18.08.82	25,60	16,00	15,20	26,40
P.R. (20.01.53) m 19.08.82	49,60	40,00	33,60	37,60
-.W. (22.08.60) m 25.08.82	30,00	37,00	31,00	32,00
M.P. (18.05.43) m 26.08.82	29,00	24,00	31,00	72,00
H.S. (21.04.61) m 26.08.82	68,16	58,56	53,76	72,00
H.R. (12.02.37) m 02.09.82	36,48	40,32	31,68	52,80
B.B. (28.05.59) w 07.09.82	-	-	-	-
B.N. (28.08.60) w 07.09.82	42,96	23,94	19,20	19,20
S.K.-N. (16.10.63) m 07.09.82	23,04	42,24	18,40	39,56
H.G. (26.02.53) m 08.09.82	22,08	24,84	54,28	19,32
J.B. (11.02.32) w 09.09.82	33,44	36,08	42,24	57,20
T.A. (21.11.61) m 10.09.82	34,32	23,76	31,68	96,80

(Fortsetzung: PHI) in U/l

Patient (Geburtsdatum) Operationsdatum	1	2	3	4
U.G. (22.11.52) w 14.09.82	19,36	27,28	18,48	65,12
B.M. (01.11.62) w 14.09.82	44,00	36,08	48,40	53,68
A.H. (27.12.58) w 15.09.82	24,64	36,96	21,84	21,20
H.J. (10.12.64) m 15.09.82	80,96	34,96	33,12	51,52
G.P. (31.03.63) w 16.09.82	20,24	31,68	21,12	50,16
H.E. (11.04.63) m 16.09.82	19,68	15,28	12,32	16,72
K.F. (23.03.43) w 17.09.82	17,60	17,60	18,48	13,20
M.H. (31.05.58) w 24.09.82	22,00	48,40	59,52	32,56
M.S. (09.10.59) m 24.09.82	35,20	26,40	22,00	18,48
T.R. (07.09.64) m 24.09.82	27,28	23,76	32,56	32,76
K.L. (01.06.28) m 29.09.82	19,32	36,96	28,56	28,56
B.S. (23.07.57) w 30.09.82	10,08	17,64	21,00	17,64
L.W. (06.03.55) w 30.09.82	-	-	-	-
M.K. (05.08.64) w 21.07.82	-	-	-	-
L.M. (10.09.57) w 21.07.82	-	-	-	-
P.R. (29.04.58) m 21.07.82	-	-	-	-
H.F. (24.10.19) w 23.09.82	-	-	-	-

Einzelwerttabelle OCT in U/l

Patient (Geburtsdatum) Operationsdatum	1	2	3	4
P.J. (11.06.57) m 27.07.82	1,925	4,425	3,950	5,550
S.M. (23.07.63) w 28.07.82	4,875	2,950	4,650	1,475
L.S. (28.10.39) w 30.07.82	-	-	-	-
A.N. (21.10.63) w 03.08.82	0,800	2,57	3,635	3,275
A.T. (01.01.53) w 04.08.82	3,850	3,050	5,62	9,950
H.P. (03.12.51) w 06.08.82	2,12	1,48	0,84	2,25
E.S. (30.03.56) m 13.08.82	0,84	4,95	6,11	2,38
F.M. (13.02.62) m 17.08.82	0,96	2,38	3,41	6,23
S.S. (08.04.65) m 17.08.82	5,14	1,03	0,77	1,35
W.S. (17.08.62) m 18.08.82	4,23	0,80	5,15	2,90
P.R. (20.01.53) m 19.08.82	-	-	-	-
-.W. (22.08.60) m 25.08.82	0,93	2,15	3,08	2,55
M.P. (18.05.43) m 26.08.82	2,00	3,08	2,15	0,13
H.S. (21.04.61) m 26.08.82	2,00	0,68	5,48	4,68
H.R. (12.02.37) m 02.09.82	1,93	1,09	2,89	0,84
B.B. (28.05.59) w 07.09.82	4,11	3,47	3,21	1,41
B.N. (28.08.60) w 07.09.82	2,44	1,93	0,45	1,67
S.K.-N.(16.10.63) m 07.09.82	5,46	0,32	1,61	1,93
H.G. (26.02.53) m 08.09.82	2,06	1,35	0,96	2,19
J.B. (11.02.32) w 09.09.82	3,14	2,47	2,24	2,02
T.A. (21.11.61) m 10.09.82	4,71	2,02	2,24	2,13

(Fortsetzung: OCT) in U/l

Patient (Geburtsdatum) Operationsdatum	1	2	3	4
U.G. (22.11.52) w 14.09.82	3,92	2,35	2,35	2,35
B.M. (01.11.62) w 14.09.82	1,91	2,13	2,69	2,69
A.H. (27.12.58) w 15.09.82	1,57	2,02	1,12	2,58
H.J. (10.12.64) m 15.09.82	6,48	5,29	6,35	4,50
G.P. (31.03.63) w 16.09.82	5,82	7,80	3,04	3,57
H.E. (11.04.63) m 16.09.82	5.42	4,76	3,97	3,31
K.F. (23.03.43) w 17.09.82	4.89	6,08	3,17	6,48
M.H. (31.05.58) w 24.09.82	5,56	5,56	4,37	5,16
M.S. (09.10.59) m 24.09.82	-	-	-	-
T.R. (07.09.64) m 24.09.82	2,25	2,12	2,51	2,51
K.L. (01.06.28) m 29.09.82	7,28	5,42	6,75	5,56
B.S. (23.07.57) w 30.09.82	1,98	1,72	1,72	1,72
L.W. (06.03.55) w 30.09.82	3,17	2,51	0,93	3,70
M.K. (05.08.64) w 21.07.82	1,925	3,350	1,025	2,375
L.M. (10.09.57) w 21.07.82	2,825	4,075	3,500	3,47
P.R. (29.04.58) m 21.07.82	4,875	4,375	4,750	4,175
H.F. (24.10.19) w 23.07.82	-	-	-	-

Einzelwerttabelle Citrat in µMol/l

Patient (Geburtsdatum) Operationsdatum	1	2	3	4
P.J. (11.06.57) m 27.07.82	0,092	0,125	0,159	0,130
S.M. (23.07.63) w 28.07.82	0,106	0,101	0,106	0,193
L.S. (28.10.39) w 30.07.82	0,178	0,053	0,145	0,072
A.N. (21.10.63) w 03.08.82	0,116	0,115	0,106	0,125
A.T. (01.01.53) w 04.08.82	0,163	0,122	0,113	0,184
H.P. (03.12.51) w 06.08.82	-	-	-	-
E.S. (30.03.56) m 13.08.82	0,052	0,162	0,227	0,206
F.M. (13.02.62) m 17.08.82	0,062	0,083	0,135	0,031
S.S. (08.04.65) m 17.08.52	0,177	0,177	0,125	0,115
W.S. (17.08.62) m 18.08.82	0,042	0,073	0,125	0,146
P.R. (20.01.53) m 19.08.82	0,089	0,088	0,083	0,094
-.W. (22.08.60) m 25.08.82	0,102	0,278	0,180	0,212
M.P. (18.05.43) m 26.08.82	0,198	0,168	0,154	0,182
H.S. (21.04.61) m 26.08.82	0,159	0,120	0,148	0,053
H.R. (12.02.37) m 02.09.82	-	-	-	-
B.B. (28.05.59) w 07.09.82	-	-	-	-
B.N. (28.08.60) w 07.09.82	0,126	0,112	0,152	0,183
S.K.-N.(16.10.63) m 07.09.82	0,114	0,178	0,125	0,112
H.G. (26.02.53) m 08.09.82	0,064	0,046	0,029	0,058
J.B. (11.02.32) w 09.09.82	-	-	-	-
T.A. (21.11.61) m 10.09.82	-	-	-	-

(Fortsetzung: Citrat) in µMol/l

Patient (Geburtsdatum) Operationsdatum	1	2	3	4
U.G. (22.11.52) w 14.09.82	0,142	0,095	0,117	0,117
B.M. (01.11.62) w 14.09.82	-	-	-	-
A.H. (27.12.58) w 15.09.82	-	-	-	-
H.J. (10.12.64) m 15.09.82	-	-	-	-
G.P. (31.03.63) w 16.09.82	-	-	-	-
H.E. (11.04.63) m 16.09.82	0,102	0,138	0,095	0,074
K.F. (23.03.43) w 17.09.82	-	-	-	-
M.H. (31.05.58) w 24.09.82	-	-	-	-
M.S. (09.10.59) m 24.09.82	-	-	-	-
T.R. (07.09.64) m 24.09.82	-	-	-	-
K.L. (01.06.28) m 29.09.82	0,120	0,150	0,150	0,181
B.S. (23.07.57) w 30.09.82	-	-	-	-
L.W. (06.03.55) w 30.09.82	-	-	-	-
M.K. (05.08.64) w 21.07.82	0,130	0,125	0,082	0,154
L.M. (10.09.57) w 21.07.82	0,116	0,082	0,082	0,121
P.R. (29.04.58) m 21.07.82	0,106	0,125	0,116	0,096
H.F. (24.10.19) w 23.07.82	0,082	0,106	0,116	0,145

Einzelwerttabelle MDH in U/l

Patient (Geburtsdatum) Operationsdatum	1	2	3	4
P.J. (11.06.57) m 27.07.82	31	31	31	36
S.M. (23.07.63) w 27.07.82	62	46	46	98
L.S. (28.10.39) w 30.07.82	88	88	83	88
A.N. (21.10.63) w 03.08.82	46	70	57	83
A.T. (01.01.53) w 04.08.82	57	62	57	83
H.P. (03.12.51) w 06.08.52	43	43	41	57
E.S. (30.03.56) m 13.08.82	-	-	-	-
F.M. (13.02.62) m 17.08.82	52	46	52	67
S.S. (08.04.65) m 17.08.82	26	62	52	46
W.S. (17.08.62) m 18.08.82	41	67	57	88
P.R. (20.01.53) m 19.08.82	46	43	43	69
-.W. (22.08.60) m 25.08.82	41	10	31	41
M.P. (18.05.43) m 26.08.82	67	87	57	-
H.S. (21.04.61) m 26.08.82	57	36	67	57
H.R. (12.02.37) m 02.09.82	46	46	16	36
B.B. (28.05.59) w 07.09.82	46	36	41	16
B.N. (28.08.60) w 07.09.82	16	26	31	26
S.K.-N.(16.10.63) m 07.09.82	52	62	41	36
H.G. (26.02.53) m 08.09.82	31	36	46	26
J.B. (11.02.32) w 09.09.82	31	41	46	36
T.A. (21.11.61) m 10.09.82	46	72	67	52

(Fortsetzung: MDH)

Patient (Geburtsdatum) Operationsdatum	1	2	3	4
U.G. (22.11.52) w 14.09.82	41	41	36	52
B.M. (01.11.62) w 14.09.82	62	57	43	77
A.H. (27.12.58) w 15.09.82	41	41	46	41
H.J. (10.12.64) m 15.09.82	62	57	57	36
G.P. (31.03.63) w 16.09.82	36	52	21	36
H.E. (11.04.63) m 16.09.82	83	83	77	103
K.F. (23.03.43) w 17.09.82	52	36	52	52
M.H. (31.05.58) w 24.09.82	-	-	-	-
M.S. (09.10.59) m 24.09.82	-	-	-	-
T.R. (07.09.64) m 24.09.82	-	-	-	-
K.L. (01.06.28) m 29.09.82	46	57	41	62
B.S.(23.07.57) w 30.09.82	30	26	21	26
L.W. (06.03.55) w 30.09.82	41	36	26	31
M.K. (05.08.64) w 21.07.82	-	-	-	-
L.M. (10.09.57) w 21.07.82	-	-	-	-
P.R. (29.04.58) m 21.07.82	-	-	-	-
H.F. (24.10.19) w 23.07. 82	-	-	-	-

Einzelwerttabelle Fumarat in µMol/l

Patient (Geburtsdatum) Operationsdatum	1	2	3	4
P.J. (11.06.57) m 27.07.82	0,011	0,008	0,008	0,005
S.M. (23.07.63) w 27.07.82	-	-	-	-
L.S. (28.10.39) w 30.07.82	0,015	-	0,036	0,024
A.N. (21.10.63) w 03.08.82	-	-	-	-
A.T. (01.01.53) w 04.08.82	-	-	-	-
H.P. (03.12.51) w 06.08.52	-	-	-	-
E.S. (30.03.56) m 13.08.82	0,027	0,040	0,038	-
F.M. (13.02.62) m 17.08.82	0,005	0,019	0,022	-
S.S. (08.04.65) m 17.08.82	-	-	-	-
W.S. /18.08.62) m 18.08.82	-	-	-	-
P.R. (20.01.53) m 19.08.82	0,005	0,022	0,008	0,019
-.W. (22.08.60) m 25.08.82	-	-	-	-
M.P. (18.05.43) m 26.08.82	-	-	-	-
H.S. (21.04.61) m 26.08.82	0,011	0,019	-	0,024
H.R. (12.02.37) m 02.09.82	-	-	-	-
B.B. (28.05.59) w 07.09.82	-	-	-	-
B.N. (28.08.60) w 07.09.82	-	0,021	0,027	0,022
S.K.-N.(16.10.63) m 07.09.82	-	-	-	-
H.G. (26.02.53) m 08.09.82	-	-	-	-
J.B. (11.02.32) w 09.09.82	0,046	0,035	0,032	0,054
T.A. (21.11.61) m 10.09.82	-	-	-	-

(Fortsetzung: Fumarat) in µMol/l

Patient (Geburtsdatum) Operationsdatum	1	2	3	4
U.G. (22.11.52) w 14.09.82	-	0,016	0,019	0,027
B.M. (01.11.62) w 14.09.82	-	-	-	-
A.H. (27.12.58) w 15.09.82	-	-	-	-
H.J. (10.12.64) m 15.09.82	-	-	-	-
G.P. (31.03.63) w 16.09.82	-	0,008	0,018	0,003
H.E. (11.04.63) m 16.09.82	0,017	0,026	0,024	-
K.F. (23.03.43) w 17.09.82	0,027	0,019	0,032	0,032
M.H. (31.05.58) w 24.09.82	0,067	0,075	0,086	0,083
M.S. (09.10.59) m 24.09.82	-	-	-	-
T.R. (07.09.64) m 24.09.82	-	-	-	-
K.L. (01.06.28) m 29.09.82	0,008	0,019	0,022	-
B.S. (23.07.57) w 30.09.82	-	-	-	-
L.W. (06.03.55) w 30.09.82	-	-	-	-
M.K. (05.08.64) w 21.07.82	-	-	-	-
L.M. (10.09.57) w 21.07.82	-	-	-	-
P.R. (29.04.58) m 21.07.82	-	-	-	-
H.F. (24.10.19) w 23.07.82	-	-	-	-

9. Literaturverzeichnis

(2) Adam, H.:
ADP/AMP, in: Bergmeyer, H.U.: Methoden der enzymatischen Analyse, Verlag Chemie, Weinheim 1974;
2138 - 2145

(3) Agostin, S. Salt. P.J. Erdmann:
Antagonism of Ketamine-diazepam anaesthesia by 4 amino-pyridine in human volunteers. Br. J. Anaesth. 52, 367 - 37o, 198o

(4) Bernd, Ulrich u. Bergmeyer H.U. , Malat-Dehydrogenase in Bergmeyer H.U.: Methoden der enzymatischen Analyse, Verlag Chemie, Weinheim 1974;
649 - 651

(5) Allonen, H.,
Clinical Pharmacology and Therapeutics Anaesthesist 3o, 653 - 655, 1981

(6) Amrein, R., Cano, J.P., Eckert, Coassolo, P.:
Pharmakokinetik von Midazolam nach intravenöser Verabreichung, Arzneim Forsch 31 (II)
22o2 - 22o5, 1981

(7) Bihler, W.:
unveröffentlichte Befunde

(8) Biochemica ADP/AMP, in: Test-Fibel, Boehringer Mannheim GmbH, 1. A., 1973
373 - 374

(9) Bodanski, O., Schwartz, M.K., in: Methods in Enzymology Vol , Academic Press, New York, 1966,
568 - 575

(1o) Brown, C.R., Canup, C.A., Pedley, T.A., Sarnquist, F.H.: Clinical, electroencephalographic, and pharmacokinetic studies of a water-soluble benzodiazepine, midazolam maleate. Anethesiology 5o 467 - 472, 1979

(11) Buddecke, E.:
Grundriß der Biochemie, Walter de Gruyter, Berlin - New York, 1973

(12) Ceriotti, G.: Ornithin-Carbamyl-Transferase in: Bergmeyer, H.U.: Methoden der enzymatischen Analyse, Verlag Chemie, Weinheim 1974
732 - 736

(13) Corssen, G. et a.:
Dissociative Anaesthesie mit Ketamine. In: Anaesthesiologie und Wiederbelebung. Bd. 4o. 64 - 69, Springer Verlag, Heidelberg 1969

(14) Crusius, H.G.:
Zur Frage der Ausschaltung unangenehmer dissposnarkotischer Träume und Angstzustände nach dissoziativer Anästhesie mit Ketamine. Anästhesist 2o , 157 - 158, 1971

(16) Czihak, G., Langer, H., Ziegler, H.:
Biologie, Energie- und Stoffwechsel, 83 - 124, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 1976

(17) Dagley, S.:
Citrat, in: Bergmeyer, H.U.: Methoden der enzymatischen Analyse, Verlag Chemie, Weinheim 197o, 152o - 1522

(18) Deutsch, E., Geyer, G.:
Laboratoriumsdiagnostik, Verlag Brüder Hartmann, Berlin, 1975
67 - 69

(19) Doenicke, A., Bretz, C., Kugler, J., Haegler, H., Suttmann, H., Wörschhauser, J.:
Ausblick über die weitere Entwicklung von i.v. Hypnotika
Klinische Anästhesiologie und Intensivtherapie 23 , 3o9 - 315, 1981

(21) Doenicke, A.:
Klinische Pharmakologie. In: Lehrbuch der Anästhesiologie, Reanimation und Intensivtherapie, Hrsg. von H. Benzer, 4. Aufl., Berlin (u.a.), Springer 1977, 123 - 237

(22) Dossiers über "Dormicum" bei F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel

(23) Dundee, J.W.:
Benzodiazepine sedation - amnesia in: Intravenous anasthetic agents, Arnold, London 1979, 76 - 85

(25) Dundee, J.W., Howard, P.J., Samuel, I.O., Toner, W.:
Midazolam: a water-soluble benzodiazepine, Anästhesia 35 , 454 - 457, 198o

(26) Dundee, J.W., Wilson, B.D.:
Amnesic action of midazolam, Anästhesia 35 , 459 - 461, 198o

(27) Eastham, R.D.:
Interpretation klinisch-chemischer Laborresultate, S. Karger, Basel - München - New York, 197o

(28) Eckert, M.: Pharmakokinetisches Verhalten von Midazolam, Vortrag, Workshop Midazolam, Einbeck (BRD), 23 - 24.o9, 198o

(29) Eichler, J.:
Kompendium der Anästhesiologie, Gustav Fischer, Stuttgart - New York, 1979

(3o) Fecker, R.:
unveröffentlichte Befunde

(31) Feissli, S., Forster, G., Laudahn, G., Schmidt, E.:
Alsolase-Normwerte, Klin. Wschr. 44 ,
39o - 391, 1966

(33) Fragen, R.J., Caldwell, N., Gahl, F.:
A water-soluble benzodiazepine, Ro 21 - 3981 for induction of anästhesia, Anästhesiology 49 ,
41 - 43, 1978

(34) Nelson, D., Goldberg, Janet v. Passonneau, Fumarat
in: Bergmeyer, H.U.: Methoden der enzymatischen Analyse, Verlag Chemie, Weinheim 1974,
1647 - 1649

(37) Grote, B., Doenicke, A.:
Benzodiazepine, klinische Anästhesiologie und Intensivtherapie 23 ,
137 - 141, 1981

(4o) Haefely, W.:
Zur Pharmakologie der Benzodiazepine, in: Refresher course, ZAK (Zentraleuropäischer Anästhesie-Kongreß), Geneve 1977, Geneve 1979, Impr. Medecine et Hygiene,
66 - 76

(41) Haldemann, G., Weber, J.:
Narkoseeinleitung mit Midazolam, unter besonderer Berücksichtigung der Auswirkung auf die systolischen Zeitintervalle, Arzneim Forsch 31 (II) ,
2247 - 225o, 1981

(43) Heller, W., Vontin, H.,
persönliche Mitteilung

(44) Heizmann, P., Eckert, M., Ziegler, W.H.:
Zum Metabolismus und zur Pharmakokinetik von Midazolam beim Menschen, Vortrag, I.Internationales Symposion über Midazolam, St. Moritz, 25. - 26.o7.
21 - 32, 1981

(45) Hilfiker, O., Ketter, D., Larsen, R., Stafforst, D.:
Midazolam: Wirkung auf allgemeine, coronale und cerebrale Hämodynamik, Anästhesist 29 ,
337 - 342, 198o

(46) Hudelmeier, U.:
unveröffentlichte Befunde

(47) Jackson, A.P.F.: Br. J. Anästh. 5o,
375 - 377, 1978

(48) Jaworek, D., Gruber, W., u. Bergmeyer H.U.,
in: Bergmeyer, H.U.: Methoden der enzymatischen Analyse, Verlag Chemie, Weinheim 1974,
2178 - 2181

(49) Karlson, P.:
Pathobiochemie, Thieme Verlag, Stuttgart 1978

(5o) Karlson, P.:
Biochemie, Thieme Verlag, Stuttgart 1977

(51) Klose, R., Peter, K.:
Klinische Untersuchungen über Mononarkosen mit Ketamine bei Brandverletzten, Anästhesist 22,
121 - 126, 1973

(52) Kapp, W.:
Ketanest u. Benzodiazepin-Kombination in der Anästhesie
35 - 45
in: Langrehr, D.: Midazolam - ein neues Benzodiazepin,

Perimed-Verlagsgesellschaft, Erlangen, 1982

(53) Knoche, E., Traub, E., Dick, W.:
Möglichkeiten der medikamentösen Beeinflussung von unerwünschten Nebenwirkungen und Aufwachreaktionen nach Ketamin-Anästhesie, Anästhesist 27 ,
3o2 - 3o8

(54) Kugler, J., Doenicke, A., Suttmann, H., Laub, M., Späth, M., und Wöller, L.,
Einfluß von Flunitrazepam auf Verhalten und Psyche, in: Rohynol (Flunitrazepam), Pharmakologische Grundlagen - klinische Anwendung, Hrsg. von F.W. Ahnefeld, Berlin, Springer, 1978
2178 - 2182

(58) Lauven, P.M., Stoeckel, H., Schwilden, H., Schüttler, J.:
klinische Pharmakokinetik von Midazolam, Flunitrazepam und Diazepam, Anästh. Intensivther. Notfallmed. 16 ,
135 - 138, 1981 a

(59) Lauven, P.M., Greenblatt, D.J., Ochs, H., Stoeckel, H.:
Pharmakokinetische Untersuchungen mit dem neuen, wasserlöslichen Benzodiazepin Midazolam, Anästhesist 3o ,
28o - 286, 1981

(61) Müller, W.E.:
The benzodiazepin receptor, Pharmacol. 22
153 - 161, 1983

(62) Mydlar, Hans Werner:
unveröffentlichte Befunde

(63) Newsholme, E.A., Start, C.:
Regulation des Stoffwechsels, Verlag Chemie, Weinheim - New York, 1977

(64) Ochs, H.R.:
Plasmaspiegelverhalten von Diazepam nach hohen Dosen in der Intensivmedizin, Anästh. Intensivther. Notfallmed. 16
143 - 146, 1981

(65) Pagano, R.R., Conner, J.T., Galligan, M., Graham, C.W., Katz, R.L.:
Histopathology of veins after intravenous injection of Ro 21-3981, Canad. Anästh. Soc. J. 25
5o - 52, 1978

(67) Radakovic, D.:
Bericht über den klinischen Einsatz von Flunitrazepam ("Rohypnol") bei 4.ooo Patienten, in: bisherige Erfahrungen mit Rohypnol" (Flunitrazepam) in der Anästhesiologie und Intensivtherapie, Symposion, 13. Juni 1975, Zusammenfassung der Vorträge, Basel: Hoffmann-La Roche 1975
2o - 21

(69) Reinbothe, Horst:
Einführung in die Biochemie, VEB Gustav-Fischer-Verlag, Jena 1975
174 - 177; 187 - 191

(7o) Schmidt, W., Ornithin-Carbamyl-Transferase
in: Bergmeyer, H.U.: Methoden der enzymatischen Analyse, 2. Auflage, Verlag Chemie,Weinheim /Bergstr. , 197o
14 - 24

(71) Sachs, L.:
Statistische Auswertungsmethoden, Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 1973
58 - 81

(72) Sarnquist, F.H., Brock-Utne, J., Brown, C.R., Canup, C., Carr, B., Mathers, W.D.:
A bioassay to a water-soluble benzodiazepine against sodium thiopental Anästhesiology 52 , 149 - 151, 198o

(73) Schaer, Hansjürg.:
Pharmakologie für Anästhestisten und Intensivmediziner,
Huber: Bern, Stuttgart 1982
93 - 116

(74) Schütz, H.:
Benzodiazepine - Entdeckung, Entwicklung und Zukunftsperspektiven, Pharmazie in uns. Zeit, 11 , 6, 161 - 165, 1982

(75) Siebke, H., Ellertsen, B.B., Lind, B.:
Reactiones to intravenous injections of diazepam.
Brit. J. Anästh. 48,
1187 - 1191, 1976

(76) Stöcker, L.:
Narkose, eine Einführung, 3. Aufl. Stuttgart: Thieme 1972

(77) Stamm, D., Büttner, H., Hansert, E.:
in Bergmeyer, H.U.: Methoden der enzymatischen Analyse, 2. Auflage, Verlag Chemie, Weinheim, Bergstr.,
388 - 393, 197o

Lebenslauf

Am 01.02.51 wurde ich, Reiner Dorl, als Sohn des Karl-Oskar Dorl und seiner Ehefrau Maria Dorl in Bremen geboren. Umgezogen nach Reinbeck in Holstein wurde ich dort Ostern 1958 eingeschult. Im Jahre 1972 legte ich die Reifeprüfung an dem Sachsenwaldgymnasium in Reinbeck ab. Am 02.10.72 schrieb ich mich an der Göttinger Universität in der wirtschaftswissenschaftlichen Fakultät zum Studium der Betriebswirtschaftslehre ein. Im Sommersemester 74 nahm ich zusätzlich das Studium der Agrarwissenschaft an der Göttinger Universität auf. Im Juni des Jahres 1976 bestand ich die Diplom Vorprüfung in Agrarwissenschaft. Am 22.03.78 immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät (Zahnmedizin) der Universität Tübingen. Die zahnärztliche Vorprüfung habe ich am 08.10.80 an der Universität Tübingen bestanden. Die zahnärztliche Prüfung wurde von mir am 13.12.85 bestanden.

Spengler-Druck
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (07472) 22145